

**Die Auswirkungen eines vom Apotheker  
durchgeführten Medikationsassessments und der  
anschließenden Einleitung daraus resultierender Maßnahmen  
auf die Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern**

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

dem

Fachbereich Pharmazie der

Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

**Anne-Kathrin Treutle**

aus **Sinsheim**

Marburg/Lahn **2015**

Erstgutachter: **Professor Dr. Hartmut Morck**

Zweitgutachter: **Professor Dr. Carsten Culmsee**

Eingereicht am **15.5.2015**

Tag der mündlichen Prüfung am **6.7.2015**

Hochschulkennziffer: 1180

*Meiner Familie*





# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>i</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1. Hypothese .....	2
1.2. Das Krankheitsbild Diabetes mellitus Typ 2 .....	2
1.2.1. Definition.....	2
1.2.2. Abgrenzung zu anderen Diabetes-Typen .....	2
1.2.3. Manifestationsfördernde Faktoren .....	5
1.2.4. Prävalenz und Inzidenz .....	6
1.3. Diagnostik und Therapie des Typ-2-Diabetes.....	8
1.3.1. Diagnostik.....	8
1.3.2. Therapie.....	10
1.3.2.1. Orale Therapieformen .....	11
1.3.2.2. Injektabile Therapieformen.....	22
1.4. Übersicht zur Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern in Deutschland .....	28
1.4.1. Ziele und Maßnahmen .....	28
1.4.2. Paradigmenwechsel in der Therapie von Typ-2-Diabetikern .....	29
1.5. Gesetzlicher Rahmen und politische Diskussion .....	31
1.6. Begleit- und Folgeerkrankungen .....	33
1.6.1. Relevante Interaktionen .....	36
1.7. Fragestellung .....	39
<b>2. Aufgaben und Ziele .....</b>	<b>39</b>
2.1. These .....	40
2.2. Einleitende Literaturrecherche .....	40
2.3. Thematischer Schwerpunkt.....	43
2.3.1. Kardiovaskuläre Erkrankungen.....	43
2.3.2. Risikofaktoren.....	44
2.3.3. Risikoprognose für kardiovaskuläre Erkrankungen.....	47
2.3.4. Relevante Studien .....	48
2.3.5. Leitlinien .....	53
2.4. Datenerhebung in Apotheken .....	55
2.5. Datenerfassung .....	55
2.5.1. Patientenbezogene Daten.....	55
2.5.2. Arzneimittelbezogene Daten.....	56
2.5.2.1. IMS-Klassifizierung.....	56

2.5.2.2.	ATC-Klassifizierung .....	57
2.6.	Die Rolle des Apothekers .....	79
<b>3.</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>80</b>
3.1.	Datenquelle .....	80
3.2.	Patientenauswahl .....	80
3.3.	Datenerfassung .....	80
3.3.1.	Warenwirtschaftssystem und EDV für Apotheken .....	80
3.3.2.	Listenerzeugung und -definition .....	81
3.3.3.	Datenfilter .....	84
3.3.4.	Basisdatei .....	85
3.4.	Mess- und Auswerteverfahren/ Statistik .....	87
<b>4.</b>	<b>Analyse des Versorgungsalltags von Typ-2-Diabetikern .....</b>	<b>90</b>
4.1.	Allgemeines .....	90
4.2.	Patientenstammdaten .....	91
4.2.1.	Geschlechter- und Altersverteilung .....	91
4.2.2.	Typ-2-Diabetiker im Altenheim .....	99
4.2.3.	Vergleich behandelnder Ärzte (Hausarzt/ Diabetologe) .....	101
4.3.	Medikationsassessment .....	103
4.3.1.	Definition .....	103
4.3.2.	Antidiabetika .....	104
4.3.2.1.	Übersicht antidiabetischer Therapieformen .....	104
4.3.2.2.	Insuline .....	108
4.3.2.3.	Orale Antidiabetika .....	109
4.3.2.4.	Kombinationen Insulin und orale Antidiabetika .....	112
4.3.2.5.	Therapieumstellungen .....	115
4.3.2.6.	Antidiabetika differenziert nach Geschlecht .....	124
4.3.2.7.	Antidiabetika differenziert nach Alter .....	126
4.3.2.8.	Vergleich der verordneten Medikation Hausarzt/ Diabetologe .....	131
4.3.2.9.	Vergleich antidiabetischer Therapieformen Altenheim/ Nicht-Altenheim .....	135
4.3.2.10.	Neuere antidiabetische Therapieoptionen .....	138
4.3.2.11.	Typ-2-Diabetiker mit erhöhtem Hypoglykämierisiko .....	141
4.3.3.	Abgleich der erfassten Therapieformen mit der NVL .....	143
4.3.4.	Komedikation .....	156
4.3.4.1.	Übersicht Koarzneimittelgruppen .....	156
4.3.4.2.	Koarzneimittelgruppen differenziert nach Geschlecht .....	158

4.3.4.3.	Koarzneimittelgruppen differenziert nach Alter .....	161
4.3.4.4.	Vergleich der Komedikation Altenheim/ Nicht-Altenheim .....	162
4.3.4.5.	Spezielle Koarzneimittelgruppen.....	164
4.3.4.6.	Vergleich der verordneten Koarzneimittel von Hausarzt/ Diabetologe.....	167
4.3.4.7.	Relevante Interaktionen.....	168
4.3.4.8.	Ableitbare Risikofaktoren.....	170
4.3.5.	Diagnostika .....	172
4.3.5.1.	Gesamtdarstellung Blutzuckerteststreifenverbrauch .....	173
4.3.5.2.	Blutzuckerteststreifenverbrauch differenziert nach Geschlecht .....	176
4.3.5.3.	Blutzuckerteststreifenverbrauch differenziert nach Alter .....	178
4.3.5.4.	Blutzuckerteststreifenverbrauch bei reiner Insulintherapie .....	180
4.3.5.5.	Blutzuckerteststreifenverbrauch bei reiner OAD-Therapie .....	182
4.3.5.6.	Blutzuckerteststreifenverbrauch bei Kombinationstherapien.....	184
4.3.5.7.	Vergleich Hausarzt/ Diabetologe.....	187
4.3.5.8.	Vergleich der Blutzuckerteststreifenmenge Altenheim/ Nicht-Altenheim .....	188
4.3.5.9.	Plasmaglukoseselbstmessung bei Typ-2-Diabetikern mit erhöhtem Hypoglykämierisiko .....	190
4.4.	Patientenbefragung.....	192
4.4.1.	Abgefragte Messgrößen und Parameter.....	192
4.4.2.	Einteilung der befragten Typ-2-Diabetiker in Gruppen.....	193
4.4.3.	Altersabhängige Subgruppen .....	200
4.4.4.	Diabetesdauer .....	206
4.4.5.	Vergleich Hausarzt/ Diabetologe.....	208
4.4.6.	Risikoprognose .....	211
4.5.	Kostenanalyse.....	213
4.5.1.	Kostenauswertung Assessment.....	213
4.5.2.	Kostenhochrechnung/ Einsparpotential .....	216
<b>5.</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse und Ausblick .....</b>	<b>222</b>
5.1.	Ergebnisse der Analyse des Versorgungsalltags.....	222
5.1.1.	Patientenstammdaten.....	223
5.1.2.	Medikationsassessment und Medikationsdaten .....	226
5.1.2.1.	Antidiabetika .....	227
5.1.2.2.	Komedikation .....	229
5.1.2.3.	Diagnostika .....	231
5.1.3.	Patientenbefragung.....	232

5.1.4.	Kostenanalyse und errechnetes Kosteneinsparpotential .....	235
5.2.	Erkenntnisgewinn .....	236
5.3.	Ausblick .....	239
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>241</b>
<b>7.</b>	<b>Summary .....</b>	<b>245</b>
<b>8.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>249</b>
<b>9.</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>253</b>
<b>10.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>256</b>
<b>11.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>260</b>
<b>12.</b>	<b>Anhänge .....</b>	<b>271</b>
12.1.	Fragebogen für Typ-2-Diabetiker .....	271
12.2.	Expertenbefragung.....	275
<b>13.</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>276</b>
<b>14.</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>277</b>
<b>15.</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>279</b>

## 1. Einleitung

Seit Jahren wird die Diabetologie mit einem deutlichen Wechsel ihrer Klientel konfrontiert [1]. In den 60er- und 70er Jahren stand die Korrektur erhöhter Blutzuckerwerte bei Typ-1-Diabetikern<sup>1</sup> durch Substitution von Insulin bei absolutem Insulinmangel im Vordergrund der Behandlung. Heutzutage wird das Patientenkollektiv entscheidend von einem anderen Diabetestyp, dem Typ-2-Diabetes, geprägt [1].

Derzeit leben in Deutschland mehr als sechs Millionen Menschen mit Diabetes und jedes Jahr kommen etwa 270.000 Betroffene hinzu. Davon sind etwa 95 Prozent Typ-2-Diabetiker [2]. Dementsprechend ist diese chronische Erkrankung von enormer gesellschaftlicher und gesundheitspolitischer Bedeutung. Die große Public Health Relevanz beruht allerdings nicht nur auf der zunehmenden Erkrankungshäufigkeit, die auf die demographische Entwicklung und den veränderten Lebensstil zurückzuführen ist, sondern auch auf den diabetesbedingten Folgeerkrankungen. Diese können mit der Gefahr von Erblindung, Dialysepflichtigkeit, Amputation von Gliedmaßen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen einhergehen [3]. Zur Diabetes-Statistik gehören derzeit jährlich etwa 26.000 Amputationen der unteren Extremitäten, 2.000 Erblindungen und etwa 2.300 Niereninsuffizienzen mit Dialysepflicht [4], [5].

Die Versorgung dieser Patienten kann sehr komplex sein und stellt für alle Beteiligten eine große Herausforderung dar. Insgesamt verursacht die Stoffwechselerkrankung jährlich rund 48 Milliarden Euro direkte Kosten [6], wobei ca. 80 Prozent durch die Folgekomplikationen des Diabetes entstehen. Die hohen Ausgaben haben zur Folge, dass dem Gesundheitssystem für Innovationen (wie zum Beispiel neue Antidiabetika) und für bereits etablierte, sinnvolle therapeutische Maßnahmen immer weniger Geld zur Verfügung steht [4].

Zudem wird der Diabetes, vor allem aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, mit einer erhöhten Sterblichkeit in Verbindung gebracht. 80 Prozent aller Typ-2-Diabetiker sterben an kardiovaskulären Komplikationen wie Herzinfarkt oder plötzlicher Herztod [1]. Zu Recht wird daher das Krankheitsbild in der neuen gemeinsamen Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) von Anfang an auch als eine Herz- und Gefäßerkrankung definiert, deren vital bedrohliche Komplikationen nur durch eine fachübergreifende konzertierte Aktion vermieden werden können [7].

Die Implementierung von Leitlinien und des Qualitätsmanagements sowie die Einführung neuer Behandlungsmöglichkeiten und Elemente einer strukturierten Betreuung in den Versorgungsalltag [3] sind erste gute Ansätze zur Eindämmung der Diabetespandemie. Dennoch bleibt die Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern weiter verbesserungsfähig.

Dies ist Anlass, im Rahmen dieser Arbeit zu untersuchen, inwieweit der Apotheker als Versorgungsmanager die Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern positiv beeinflussen kann. Mit der Durchführung eines Datenassessments wird überprüft, ob und inwieweit dies dem Apotheker gelingt.

---

<sup>1</sup> Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit auf die Verwendung der weiblichen Schriftform (zum Beispiel Diabetikerin, Patientin, Apothekerin) verzichtet.

## **1.1. Hypothese**

Mit der Durchführung eines Medikationsassessments durch den Apotheker sowie der anschließenden Überwachung der relevanten Behandlungsparameter und der gegebenenfalls erforderlichen Einleitung geeigneter Maßnahmen kann die Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern (Insulin- und nicht Insulinpflichtig) sowie die Kosten-Nutzen-Relation verbessert werden.

## **1.2. Das Krankheitsbild Diabetes mellitus Typ 2**

### **1.2.1. Definition**

Das Krankheitsbild Diabetes mellitus wird als eine Gruppe von Stoffwechselstörungen bezeichnet, die alle durch chronische Hyperglykämie (Nüchternplasmaglukose-konzentration  $\geq 6,15$  mmol/ l bzw. 110 mg/ dl) in Folge von Störungen der Insulinsekretion und/ oder der Insulinwirkung gekennzeichnet sind [8]. Die Stoffwechselstörung ist assoziiert mit Folgeschäden, Funktionsstörungen und Funktionseinschränkungen verschiedener Organe – insbesondere Augen, Nieren, Nerven und des Herz-Kreislaufsystems [3].

Als Typ-2-Diabetes wird die Form des Diabetes bezeichnet, die durch Insulinresistenz in Verbindung mit eher relativem als absolutem Insulinmangel gekennzeichnet ist [8]. In diesem Fall kann die Insulinproduktion den Erfordernissen nicht mehr angepasst werden. Gründe für die anhaltende Hyperglykämie können eine erhöhte Glukoseproduktion in der Leber, eine gestörte Insulinsekretion des Pankreas und beziehungsweise oder ein Rezeptor-/ Postrezeptordefekt, also eine verminderte Insulinwirkung im Bereich von Skelettmuskulatur, Leber und Fettgewebe mit anschließender Insulinresistenz sein [3], [9]. Diese Störungen können bereits lange vor dem Auftreten des Typ-2-Diabetes in der prädiabetischen Phase vorliegen. Im Zusammenwirken mit Bewegungsmangel und Übergewicht können diese Störungen zur Entstehung des manifesten Diabetes führen [3].

Die Mehrheit aller Diabeteskranken (über 90 Prozent) leidet an einem Diabetes mellitus Typ 2. Die Ursachen und Entstehungsmechanismen des Diabetes sind allerdings nicht endgültig geklärt. Es handelt sich um ein durch komplexe Ursachen bedingtes Geschehen, bei dem sowohl genetische Faktoren wie auch äußere (exogene) Einflüsse eine Rolle spielen [3]. Im Vergleich zum Typ-1-Diabetes basiert der Typ-2-Diabetes auf einer stärkeren genetischen Veranlagung. Allerdings konnte bisher, trotz intensiver Forschung (Kandidatengene, Genomscreening), die genetische Grundlage dieses Diabetestyps noch nicht genau bestimmt werden [3].

### **1.2.2. Abgrenzung zu anderen Diabetes-Typen**

Aufgrund unterschiedlicher pathogenetischer und klinischer Merkmale gibt es neben dem Typ-2-Diabetes noch weitere Diabetes-Typen. Die neue allgemein anerkannte Klassifikation der Amerikanischen Diabetes-Gesellschaft (ADA) teilt den manifesten Diabetes aufgrund der Entstehungsursachen ein [10]. Dabei werden neben dem Typ 2-Diabetes noch drei weitere Diabetes-Haupttypen unterschieden.

## **Typ-1-Diabetes**

Der Diabetes mellitus Typ 1 ist eine autoimmunologisch (gegen Teile des eigenen Organismus gerichtete Immunreaktion) vermittelte Erkrankung, die einen absoluten Insulinmangel zur Folge hat. Der Grund für die eingestellte Insulinproduktion und -sekretion ist meist eine progrediente, autoimmunvermittelte Zerstörung der Betazellen. Aufgrund einer Fehlsteuerung des Immunsystems werden Antikörper gebildet, die die insulinproduzierenden Betazellen der Bauchspeicheldrüse zerstören [11]. Grund dafür können exogene Faktoren wie virale Infektionen oder Umwelttoxine sein [9]. In den meisten Fällen manifestiert sich die Erkrankung im frühen Kindes- oder Jugendalter, es gibt aber auch Ausnahmen. Bei ca. 40 % aller Typ-1-Patienten wird der Diabetes erst nach dem 20. Lebensjahr festgestellt [12]. In Deutschland haben zwischen 300.000 und 500.000 Menschen Typ-1-Diabetes, davon sind rund 30.000 Kinder und Jugendliche unter 20 Jahren betroffen. Inzwischen erkranken jährlich zwischen 2.000 und 3.000 Kinder an Typ-1-Diabetes. Die Erkrankungsrate in dieser Altersgruppe steigt aus unbekannten Gründen jedes Jahr um etwa 4 Prozent [11].

Die Therapie beim Typ-1-Diabetes beruht auf dem Einsatz des vom Körper selbst nicht produzierten Hormons Insulin. Da Insulin als Protein nicht enteral aufgenommen werden kann und im Verdauungstrakt verdaut werden würde, muss es subkutan injiziert werden [12]. Die meisten Typ-1-Diabetiker verabreichen sich das Insulin mit Hilfe eines Pens, bis zu 10% der betroffenen Diabetiker benutzen eine Insulinpumpe [11].

## **Andere spezifische Diabetes Typen**

Neben dem Typ-1- und Typ-2-Diabetes gibt es weitere spezifische Diabetes-Typen, die aus unterschiedlichen Gründen ausgelöst werden können. Man fasst die zahlreichen Diabetes-Formen unterschiedlicher Ätiologie auch in der Gruppe des Typ-3-Diabetes zusammen [13].

Dazu zählen beispielsweise der Diabetes infolge Erkrankungen des exokrinen Pankreas, der medikamentös-chemisch induzierte Diabetes (zum Beispiel nach einer längeren Einnahme von Glukokortikoiden) oder der Diabetes, der durch genetische Defekte der Bauchspeicheldrüse ausgelöst wird [11].

Eine wesentliche Rolle im Alltag spielt der sogenannte LADA-Diabetes (Latent Autoimmun Diabetes in Adults). Schätzungsweise haben bis zu zehn Prozent aller Patienten mit Typ-2-Diabetes in Wirklichkeit einen LADA [11]. Diese Form des Diabetes zeichnet sich durch Merkmale des Typ-1- und des Typ-2-Diabetes aus. Wie bei Typ-1-Diabetikern lassen sich auch bei diesen Patienten Antikörper, die insulinproduzierende Zellen zerstören, nachweisen. Allerdings kann der LADA, wie der Typ-2-Diabetes, anfangs oft mit diätetischen und medikamentösen Maßnahmen behandelt werden. Es ist umstritten, ob die Insulinproduktion betroffener Patienten länger erhalten werden kann, wenn sofort nach der Diagnose mit einer Insulintherapie begonnen wird [11].

In den meisten Fällen sind nicht übergewichtige Patienten zwischen 30 und 60 Jahren betroffen. Komorbiditäten wie Bluthochdruck oder Fettstoffwechselstörungen sowie ein erhöhtes familiäres Diabetesrisiko sind meist nicht vorhanden. Der Antikörpernachweis kann diagnostische Klarheit verschaffen [11].

Als „Maturity-onset Diabetes of the Young“ (MODY) bezeichnet man autosomal-dominant vererbte, klinisch heterogene, nicht immer insulinabhängige, Formen des Diabetes. Alle Typen des MODY-Diabetes sind durch verschiedene Störungen der Betazell-Funktionen im Pankreas charakterisiert. MODY ist die häufigste Form des monogenen Diabetes und ist für bis zu fünf Prozent diabetischer Erkrankungen in Europa verantwortlich [14]. Klassifiziert werden die verschiedenen Formen des MODY-Diabetes nach ihrer Klinik und den entsprechenden von Mutationen betroffenen Genen. Bislang werden 13 Typen unterschieden, wobei die Formen MODY 2 und MODY 3 mit ca. 83% die häufigsten aller vorkommenden MODY-Erkrankungen darstellen. MODY Typ 2 weist eine persistierende, milde Hyperglykämie auf, die in der Regel keiner medikamentösen Therapie bedarf und durch eine Ernährungsumstellung zu behandeln ist. Der MODY Typ 3, der sich meist nach der Pubertät entwickelt, ist durch eine ausgeprägte Hyperglykämie gekennzeichnet. Er kann anfangs mit oralen Antidiabetika, dann gegebenenfalls mit Insulin behandelt werden [14].

Bei diesen Formen des Diabetes lassen sich keine Diabetes-spezifischen Antikörper nachweisen. Weitere diagnostische Kriterien für die Indikationsstellung MODY sind meist nur leicht erhöhte Nüchtern-Blutzuckerwerte, dafür aber deutlich erhöhte Werte nach den Mahlzeiten, meist kein oder nur wenig Übergewicht und die Vererbung ist oft über drei Generationen bei erstgradigen Verwandten einer Familie festzustellen [11].

### **Gestationsdiabetes**

Tritt ein Diabetes mellitus erstmals während einer Schwangerschaft auf, spricht man von einem Gestationsdiabetes. Dazu zählt die Erstmanifestation eines Typ-1- oder Typ-2-Diabetes bzw. einer anderen Diabetesform sowie ein Typ-2-Diabetes, der bereits vor der Schwangerschaft vorlag, aber nicht diagnostiziert wurde [12]. Die Inzidenz des Gestationsdiabetes liegt bei sechs Prozent aller Schwangerschaften und etwa 50.000 Fällen pro Jahr [12]. Eine unzureichende Einstellung des Diabetes während der Schwangerschaft ist mit hohen Risiken für Mutter und Kind verbunden. Durch den erhöhten Blutzuckerspiegel der Mutter wird beim Fetus vermehrt Insulin freigesetzt, das zu einem erhöhten Geburtsgewicht und einer mentalen Retardierung führen kann. Zudem steigt das Risiko für das Auftreten von Fehlbildungen und verzögerter Organreifung. Neben häufiger auftretenden Geburtskomplikationen, steigt für die werdende Mutter auch das Risiko von Gestose und Eklampsie [12].

Einen erstmals in der Schwangerschaft auftretenden Diabetes versucht man anfangs mit nichtmedikamentösen Maßnahmen zu therapieren, wobei keine gezielte Gewichtsabnahme angestrebt wird. Postprandiale Blutzuckerspitzen sollten vorwiegend durch sportliche Betätigung vermieden werden. Sind durch diese Maßnahmen innerhalb von zwei Wochen die Therapieziele nicht erreicht, beginnt man mit der Insulintherapie.

Zur medikamentösen Behandlung eines Diabetes in der Schwangerschaft wird ausschließlich Insulin eingesetzt. Humaninsuline sind Mittel der ersten Wahl. Aufgrund unzureichender Erfahrungen sind orale Antidiabetika in der Schwangerschaft kontraindiziert [12].



### 1.2.3. Manifestationsfördernde Faktoren

Nach heutigen Erkenntnissen beruht der Typ-2-Diabetes auf einer genetisch bedingten, multifaktoriellen Krankheitsbereitschaft. Übergewicht und Bewegungsmangel fördern die Entstehung einer verminderten Wirkung des Insulins (Insulinresistenz) und gelten als Hauptrisikofaktoren für Typ-2-Diabetes [8].

Die Insulinresistenz entwickelt sich auf der Grundlage einer genetischen Prädisposition, deren genauer Mechanismus noch nicht eindeutig geklärt ist. Bereits mehrere Jahre vor der Diabetesdiagnose entwickelt sich die Insulinresistenz mit kontinuierlich steigenden Insulinwerten bei noch „normalen“ Blutzuckerwerten (siehe Abbildung 1) [15].

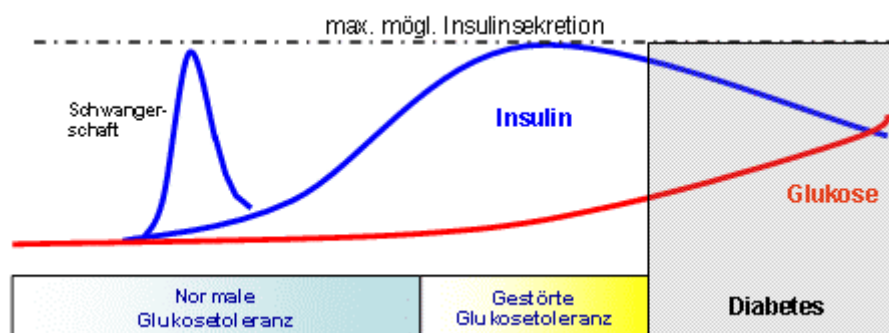


Abbildung 1: Modell der Pathogenese des Typ-2-Diabetes, modifiziert nach: DeFronzo RA et al., Diabetes Care 1998, aus [15]

Dies wird durch eine kontinuierlich gesteigerte Insulinsekretion der Betazellen in der Bauchspeicheldrüse gewährleistet. Die gesteigerte Insulinsekretion führt aber wiederum zu einem Hyperinsulinismus. In dieser Phase verliert der Körper die Fähigkeit, schnell auf sich verändernde Blutzuckerspiegel zu reagieren (zum Beispiel nach einer Mahlzeit) und es kommt zu einer Verlangsamung der Blutzuckerregulation, da sich die Ruhesekretionsleistung für das Insulin schon auf einem sehr hohen Niveau befindet. In diesem Zustand ist die Glukosetoleranz gestört (Impaired Glucose Tolerance – IGT), bei noch größtenteils „normalen“ Blutzuckerwerten [15].

Nach einem Zeitraum permanenter Steigerung der Insulinsekretion wird die maximal mögliche Schwelle der Steigerung erreicht und überschritten. Dabei kommt es nach und nach zur Dekompensation einzelner insulinsezernierender Zellen und zur Abnahme der Gesamtsekretionsleistung. In der Regel beginnt in diesem Moment das Stadium des Diabetes [15].

Die Kombination aus Übergewicht, hohem Blutdruck, Fettstoffwechselstörung und Störungen des Glukosestoffwechsels in Verbindung mit einer Insulinresistenz wird als metabolisches Syndrom oder auch als „tödliches Quartett“ bezeichnet [3], [16] (siehe Tabelle 1, Seite 6).

Betroffene mit dieser Konstellation tragen ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Ereignisse wie Herzinfarkt und Schlaganfall [3].

<b>Insulinresistenz, Hyperglykämie</b>	Nüchtern-Blutzucker (Kapillarblut): 100mg/dl (5,6mmol/l) oder höher
<b>Dyslipoproteinämie</b>	Triglyceride: 150mg/dl (1,7mmol/l) oder höher HDL-Cholesterin: Männer < 40mg/dl (1,0mmol/l) Frauen < 50mg/dl (1,3mmol/l)
<b>Hypertonie</b>	RR: 130/85 mmHg oder höher
<b>Abdominale Adipositas</b>	Männer > 94 cm Frauen > 80cm

**Tabelle 1: Das metabolische Syndrom, aus [11] und [8]**

Der manifeste Typ-2-Diabetes stellt in diesem Zusammenhang nur eine Komponente des metabolischen Syndroms dar. Weitere Manifestations- oder Risikofaktoren sind beispielsweise die familiäre Vorbelastung, ein höheres Lebensalter, Rauchen oder Medikamente, die den Glukosestoffwechsel stören [4], [8].

#### **1.2.4. Prävalenz und Inzidenz**

Diabetes mellitus ist eine der häufigsten Stoffwechselerkrankungen weltweit. Im Jahr 2013 sind nach Angaben der Internationalen Diabetes Föderation weltweit 382 Millionen Menschen im Alter von 20 bis 79 Jahren vom Diabetes betroffen. Schätzungen zufolge werden im Jahr 2035 592 Millionen weltweit an der Stoffwechselerkrankung leiden [2].

Aktuell ist bei etwas sechs Millionen Menschen in Deutschland ein Diabetes mellitus diagnostiziert. Mit einem Anteil von etwa 95 Prozent sind die meisten Menschen an einem Typ-2-Diabetes erkrankt, der sich typischerweise ab dem 40. Lebensjahr manifestiert. Danach nimmt die Erkrankungsrate weiter stetig zu [11].

Schätzungen aus bevölkerungsbezogenen Surveys zufolge ist bei etwa sieben bis acht Prozent der erwachsenen Bevölkerung bereits ein Typ-2-Diabetes diagnostiziert. Die Daten können allerdings je nach untersuchter Altersgruppe und herangezogener Datenbasis variieren. So gaben in der vom Robert Koch Institut (RKI) initiierten *Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland* (DEGS 1), für welche von 2008 bis 2011 Daten gesammelt wurden, 7,2 Prozent (Frauen: 7,4 Prozent; Männer: 7,0%) der Bevölkerung zwischen 18 und 79 Jahren an, dass bei ihnen ein ärztlich diagnostizierter Typ-2-Diabetes vorliegt.

Die Diabetesprävalenz stieg in dieser Studie wie erwartet ab dem 50. Lebensjahr sprunghaft an und betrug in der Altersgruppe zwischen 70 und 79 Jahren über 20 Prozent. Bei über 80-jährigen ist von einer gleichbleibend hohen Diabetesprävalenz von über 20 Prozent auszugehen [17], [18].

Vergleicht man die Daten der DEGS 1-Studie mit dem methodengleichen Bundesgesundheitsurvey von 1998, ist zu erkennen, dass die Diabetesprävalenz hiernach in der letzten Dekade von 5,2 auf 7,2 Prozent angestiegen ist. Auf die deutsche Bevölkerung hochgerechnet bedeutet dies, dass im Laufe der letzten Jahre die Anzahl der Betroffenen um 1,3 Millionen auf 4,6 Millionen angestiegen ist – das entspricht einem relativen Anstieg um 38 Prozent. In der ehemaligen DDR stieg die Prävalenz des diagnostizierten Typ-2-Diabetes von 1960 bis 1987 um mehr als das sechsfache an. Für Westdeutschland fehlen vergleichbare Daten, da hier – im Gegensatz zur ehemaligen DDR – kein offizielles Diabetesregister existierte. Es dürfte jedoch auch hier in diesem Zeitraum eine deutliche Zunahme zu verzeichnen sein [3]. Die Ursachen für diesen Prävalenzanstieg sind schwierig zu ermitteln. Man geht aber davon aus, dass insgesamt etwa 14 Prozent der relativen Zunahme auf die demographische Alterung der Bevölkerung zurückzuführen ist. Andere Faktoren wie Ernährung, körperliche Aktivität oder das Wohn- und Arbeitsumfeld, die sich in den vergangenen Jahren stark verändert haben, spielen allerdings eine weitaus größere Rolle. Insgesamt bringt man einen relativen Anstieg von etwa 24 Prozent mit Veränderungen des Lebensstils in Verbindung [3].

Aufgrund unspezifischer oder fehlender Symptome bleibt der Typ-2-Diabetes häufig unerkannt. Die Dunkelziffer ist dementsprechend hoch und wird auf 20 bis 50 Prozent der Gesamtprävalenz geschätzt. Das bedeutet, dass je nach Untersuchungsmethode weitere 2 bis 5 Millionen Menschen in Deutschland erkrankt, bisher aber noch nicht ärztlich diagnostiziert sind. Im Bundesgesundheitsurvey 1998 wurde auf der Basis der Messung von Blutzucker (nicht nüchtern), Urinzucker, Fructosamin und HbA1c die Prävalenz des unentdeckten Diabetes für die 18- bis 79-Jährigen auf etwa 1 Prozent geschätzt [3], [19]. Bei einer bevölkerungsbezogenen Untersuchung in Augsburg (KORA-Survey 2000) hingegen lag unter Verwendung des Glukosetoleranztests in der Altersgruppe 55 bis 74 Jahre die Prävalenz des unentdeckten Diabetes bei 8,2 Prozent. Damit war sie so hoch wie die Häufigkeit des bekannten Diabetes, die in dieser Altersgruppe 8,4 Prozent betrug (Frauen 7,9%, Männer 9,0%) [3], [20]. Männer (9,7%) waren von unentdecktem Diabetes häufiger betroffen als Frauen (6,9%). Nach diesen Ergebnissen wäre die Gesamtprävalenz des Diabetes in dieser Altersgruppe doppelt so hoch wie angenommen. Bei lediglich 60 Prozent der 55- bis 74-jährigen Probanden war von einer normalen Stoffwechsellage auszugehen, die anderen litten bereits an einem Diabetes oder anderen Glukosestoffwechselstörungen (IFG, IGT). Eine verminderte Glukosetoleranz (IGT) wurde bei 16 Prozent der 55- bis 74-jährigen festgestellt. Schätzungsweise werden, entsprechend den Ergebnissen internationaler Studien, pro Jahr 6 Prozent dieser Personen einen manifesten Typ-2-Diabetes entwickeln [3].

Darüber hinaus gibt es auch Daten zur populationsbasierten Inzidenz (Neuerkrankungsrate) für den Typ-2-Diabetes in der älteren Bevölkerung. Es wird geschätzt, dass pro 1.000 Personenjahre in der Altersgruppe von 55 bis 74 Jahren 15 Neuerkrankungen auftreten. Damit ist die Inzidenzrate in Deutschland eine der höchsten in Europa. Man kann davon ausgehen, dass es etwa 270.000 Neuerkrankungen pro Jahr in der älteren deutschen Bevölkerung gibt [18]. Dies hat mehrere Gründe. Die altersspezifische Neuerkrankungsrate ist insbesondere auf die Veränderung der Bevölkerungsstruktur mit einer Zunahme des Anteils älterer Personen infolge von steigender Lebenserwartung und niedrigerer Geburtenrate zurückzuführen [3].

Angesichts dieser großen Zahl von bereits an Diabetes erkrankten oder künftig erkrankten Menschen in Deutschland, und der bisher fehlenden Möglichkeit, die Krankheit Diabetes mellitus zu heilen, sind strukturierte Maßnahmen, um das Ausmaß dieser Erkrankung einzudämmen, dringend notwendig [18]. Es besteht großer Handlungsbedarf für alle Beteiligten.

### 1.3. Diagnostik und Therapie des Typ-2-Diabetes

#### 1.3.1. Diagnostik

Die Erhebung der Krankheitsgeschichte oder Anamnese ist eine wichtige Maßnahme, die im Rahmen der Diagnostik getroffen wird. Sowohl bei den diagnostischen Verfahren als auch bei der Therapie gibt es deutliche Unterschiede zwischen den beiden Hauptvertretern des Diabetes mellitus. Es handelt sich um zwei ätiologisch völlig unterschiedliche Erkrankungen, die lediglich die chronische Hyperglykämie gemeinsam haben. In Tabelle 2 sind einige differenzialdiagnostische Kriterien aufgeführt, die bei der Diagnosestellung des Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 herangezogen werden können [21].

	Typ-1-Diabetes	Typ-2-Diabetes
<b>Manifestationsalter</b>	meist Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene	meist mittleres und höheres Erwachsenenalter
<b>Auftreten/ Beginn</b>	akut bis subakut	meist schleichend
<b>Symptome</b>	häufig Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust, Müdigkeit	häufig keine Beschwerden
<b>Körpergewicht</b>	meist normgewichtig	meist übergewichtig
<b>Ketoseneigung</b>	ausgeprägt	fehlend oder gering
<b>Insulinsekretion</b>	vermindert bis fehlend	subnormal bis hoch, qualitativ immer gestört
<b>Insulinresistenz</b>	keine (oder nur gering)	oft ausgeprägt
<b>Familiäre Häufung</b>	gering	typisch
<b>Ansprechen auf beta-zytrotrope Antidiabetika</b>	meist fehlend	zunächst meist gut

Tabelle 2: Differentialdiagnostische Kriterien für Typ-1- und Typ-2-Diabetes bei Diagnosestellung, aus [21]

Bei der Diabetesdiagnostik führt man Messungen der Glukose im venösen Plasma durch. Hierfür dürfen nur standardisierte und qualitätsgesicherte Labormethoden zum Einsatz kommen [21].

Folgende Kriterien sprechen für einen Diabetes mellitus Typ 2 [21]:

- $\text{HbA}_{1c} \geq 6,5\%$  ( $\geq 48 \text{ mmol/mol}$ )
- Gelegenheits-Plasmaglukosewert von  $\geq 200 \text{ mg/dl}$  ( $\geq 11,1 \text{ mmol/l}$ )
- Nüchtern-Plasmaglukose von  $\geq 126 \text{ mg/dl}$  ( $\geq 7,0 \text{ mmol/l}$ )
- Oraler Glukosetoleranztest/ OGTT-2-h-Wert (75g Glukose in 300ml Wasser) im venösen Plasma  $\geq 200 \text{ mg/dl}$  ( $\geq 11,1 \text{ mmol/l}$ )

Nach diesen von der Deutschen und der Amerikanischen Diabetes-Gesellschaft und von der WHO definierten Kriterien wird ab bestimmten Grenzen der aktuellen Blutzuckerkonzentration ein manifester Diabetes mellitus diagnostiziert [22]. Liegt der gemessene Wert zwischen den normalen und den diabetischen Blutzuckerwerten, spricht man von einer „prädiabetischen“ Stoffwechselsituation. Man kann von einer gestörten Glukosetoleranz (Impaired Glucose Tolerance – IGT) bzw. von grenzwertig erhöhten (Nüchtern-)Blutzuckerwerten (Impaired Fasting Glucose – IFG) ausgehen.

Zur Diagnosestellung empfiehlt die Deutsche Diabetesgesellschaft zunächst die Bestimmung des Nüchternblutzuckerwertes [8]. Liegt dieser in einem Grenzbereich (100-125 mg/dl), kann zudem ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt werden. Dieser dient dazu diejenigen Personen zu identifizieren, bei welchen erst nach einer Glukosebelastung ein erhöhter Blutzucker auftritt.

Ein wichtiger Parameter, sowohl bei der Diagnostik als auch bei der Therapiekontrolle, ist der HbA1c-Wert. Dies beruht einerseits auf der internationalen Standardisierung seiner Messmethode, andererseits haben epidemiologische Untersuchungen in den letzten Jahren gezeigt, dass die Spezifität groß genug ist, dass damit die Diagnose Diabetes gestellt werden kann [21]. Da sich Glukose im Blut irreversibel an das Hämoglobin anlagert und die Lebensdauer der Erythrozyten etwa 120 Tage beträgt, lässt sich durch die Bestimmung des glykosilierten Hämoglobins (HbA1c) eine Aussage über den durchschnittlichen Glukosespiegel des letzten Vierteljahres treffen [12]. Der Anteil der so veränderten roten Blutkörperchen wird als HbA1c-Wert in Prozent bzw. in mmol/ mol angegeben.

In der Nationalen Versorgungsleitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“ ist ein HbA1c-Zielkorridor von 6,5 bis 7,5% angegeben [8]. Diese Empfehlung zeigt, dass die Glukosestoffwechseleinstellung zwar möglichst normnah sein sollte, jedoch auf keinen bestimmten Zielwert fixiert ist. Der HbA1c-Zielwert sollte dementsprechend grundsätzlich in Abhängigkeit weiterer Faktoren patientenindividuell festgelegt werden.

Für Diabetiker wird, neben den Selbstkontrollen, empfohlen, den HbA1c-Wert einmal im Quartal kontrollieren zu lassen und die Protokolle der Selbstkontrolle regelmäßig mit dem Arzt zu besprechen [12]. Die Ziele der Diagnostik sind nach der Nationalen Versorgungsleitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“ sowohl die Abklärung des Vorliegens einer Glukosestoffwechselstörung als auch das Erkennen von Begleit- und Folgekrankheiten und deren Risikofaktoren [8].

Der Typ-2-Diabetes ist wesentlich schwieriger zu diagnostizieren, da die klassischen Symptome wie beim Diabetes mellitus Typ 1 beschrieben, seltener bzw. schwächer auftreten. Bis zu 50% der Typ-2-Diabetes-Erkrankungen bleiben lange unentdeckt. Aufgrund der häufig fehlenden charakteristischen Symptome geht der Diagnose oft ein symptomfreies Intervall von bis zu 15 Jahren voraus [11]. Nach der Anamnese folgen klinische Untersuchungen, wobei erhöhte Blutglukosewerte häufig nur zufällig im Rahmen einer allgemeinen Gesundheitsuntersuchung festgestellt werden [12]. Häufig lassen sich daher bereits zum Zeitpunkt der Diabetesdiagnose Zeichen für Spätschäden finden. Vor diesem Hintergrund wird derzeit diskutiert, welchen Stellenwert die Früherkennung eines gestörten Glukosestoffwechsels durch Screening und daraufhin erfolgende sekundärpräventive Maßnahmen haben. Hier fehlen bisher jedoch Studien zur Effektivität und Effizienz solcher Maßnahmen [3].

Die Nationale Versorgungsleitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“ stellt einen Algorithmus zur Diagnose des Diabetes mellitus Typ 2 zur Verfügung [8]:

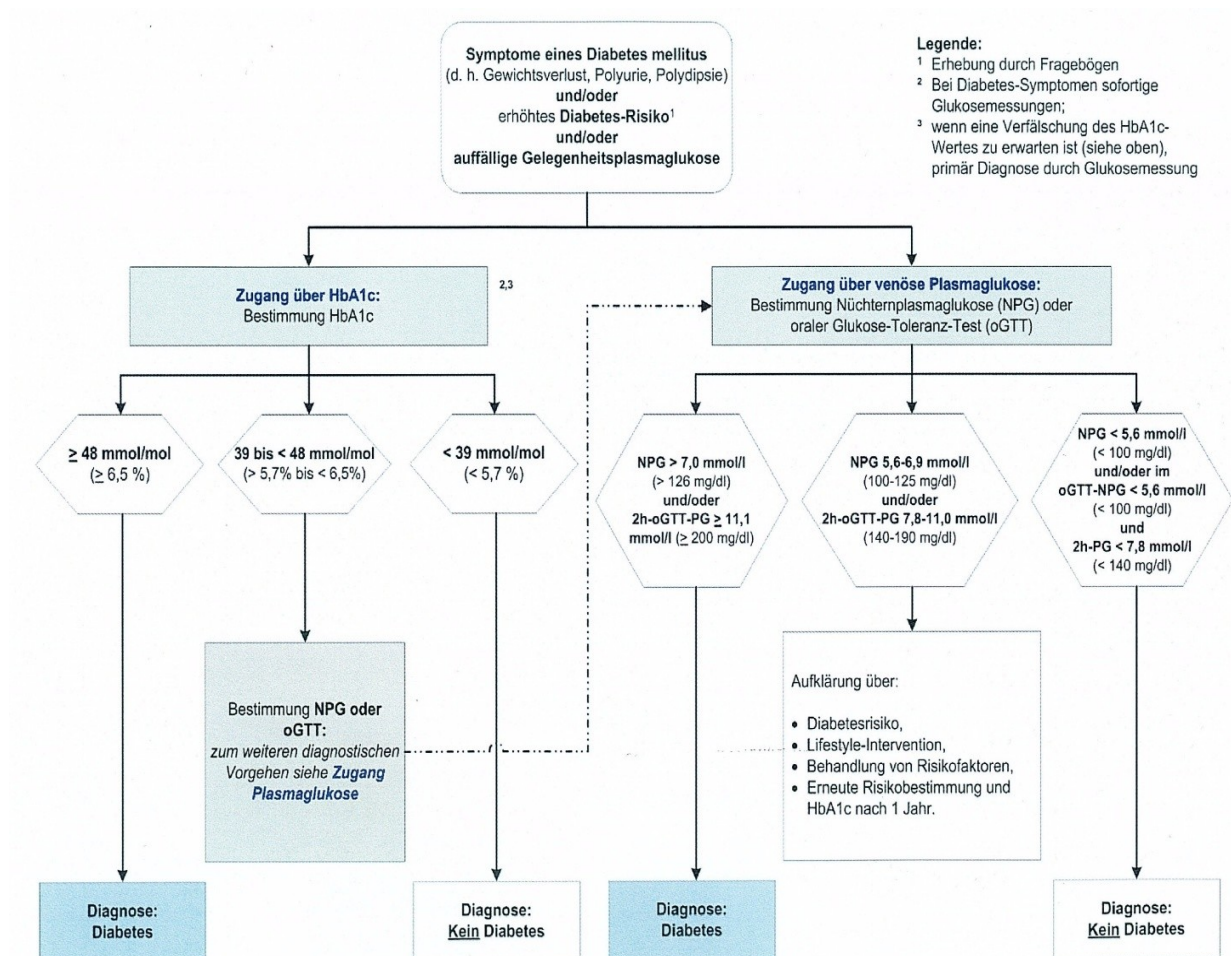


Abbildung 2: Algorithmus zur Diagnose eines Typ-2-Diabetes mellitus, aus [8]

Ist die Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 gestellt, stehen unterschiedliche Therapieindikationen und allgemeine Therapiealgorithmen zur Verfügung. Nach der Nationalen Versorgungsleitlinie sollen bei der Indikationsstellung zur Therapie die Symptome und das individuelle Risiko für die Entwicklung von Komplikationen, (Ko-) Morbidität, Alter, Lebenserwartung, Lebensqualität, Patientenpräferenz und soziales Umfeld des Patienten berücksichtigt werden [8].

### 1.3.2. Therapie

Ist eine Therapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes indiziert, sollten zunächst nicht-medikamentöse Maßnahmen ergriffen werden. An erster Stelle stehen als Basistherapie die Umstellung der Ernährung, die Reduktion des Körpergewichtes, insbesondere bei übergewichtigen Patienten, sowie vermehrte körperliche Aktivität. In manchen Fällen kann die Erkrankung im Anfangsstadium noch zurückgedrängt werden, aber auch in fortgeschrittenen Stadien ist von den Maßnahmen der Basistherapie nicht abzusehen. Sie bilden zu jedem Zeitpunkt eine wichtige Grundlage der Therapie [8], [12].

Durch das Ergreifen der medikamentösen Maßnahmen werden die Beseitigung der Symptome unter Erhalt der Lebensqualität, die Vermeidung unerwünschter Wirkungen, sowie die Prophylaxe bzw. Verringerung der Spätschäden erzielt. Orale Antidiabetika sind bei Patienten mit Typ-2-Diabetes indiziert, bei denen, trotz Ausschöpfung aller Möglichkeiten der Basistherapie, längstens nach 12 Wochen das individuelle Therapieziel nicht zu erreichen ist [8].

In manchen Fällen kann sich eine Umstellung auf Insulin als sinnvoll erweisen. Entscheidend ist die Stoffwechsellage des Patienten. Solange nur ein relativer Insulinmangel vorliegt, macht es physiologisch Sinn, mit Präparaten zu behandeln, die die Insulinaufnahme fördern. Wenn ein Stadium erreicht ist, in dem das Pankreas durch langandauernde Überproduktion „erschöpft“ ist und damit auch ein absoluter Insulinmangel auftritt, muss Insulin substituiert werden [8]. Eine zu frühe Insulingabe kann allerdings auch kontraproduktiv wirken, weil es tendenziell eine (weitere) Gewichtszunahme bewirkt und damit einen Teufelskreis (höheres Gewicht > Insulinresistenz nimmt zu > mehr Insulin notwendig > weitere Gewichtszunahme) unterhält. In Deutschland werden Typ-2-Diabetiker im internationalen Vergleich überproportional häufig mit Insulin behandelt. In diesem Zusammenhang besteht vor allem eine erhöhte Gefahr für das Auftreten von Hypoglykämien [23].

Bei der Wirkstoffauswahl zur antidiabetischen Therapie bei Typ-2-Diabetikern sind neben der Beachtung der Kontraindikationen, der Beleg der Wirksamkeit anhand klinischer Studien, die Eignung des Wirkungsmechanismus bzw. Wirkungsprofils für die individuelle Indikationsstellung, die Verträglichkeit sowie die Patientenpräferenzen zu berücksichtigen [8]. Kontrollierte Studien mit klinischen Endpunkten (Tod, Infarkt, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Amputationen u.a.) sind laut NVL das wichtigste Instrument zum Wirksamkeitsnachweis einer Therapie und daher auch wichtigste Grundlage aller Therapieentscheidungen. Allerdings gibt es nicht für alle Wirkstoffe einen Nachweis und damit ausreichende Evidenz bezogen auf klinische Endpunkte.

#### **1.3.2.1. Orale Therapieformen**

##### **Biguanide**

Die Wirkstoffgruppe der Biguanide wurde vor mehr als 40 Jahren in die Diabetestherapie eingeführt [24]. Auch wenn der bekannteste Wirkstoffgruppenvertreter Metformin aufgrund positiver Ergebnisse in Langzeitstudien für die medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes besondere Bedeutung erlangt hat, ist die Geschichte der Biguanide insgesamt von Höhen und Tiefen geprägt. So hat beispielsweise das gehäufte Auftreten von Laktatazidosen in den 1970er Jahren zur Marktrücknahme von zwei weiteren Vertretern, Phenformin und Buformin, geführt [25].

Das derzeit einzige, noch verfügbare Biguanid ist Metformin. Aufgrund der nachgewiesenen Verbesserung der Diabeteseinstellung durch Verminderung der Insulinresistenz, vorwiegend an der Leber und zusätzlich im Bereich der Muskulatur [24], der makrovaskulären Risikoreduktion sowie weiterer günstiger Eigenschaften, insbesondere des geringen Einflusses auf Gewicht und Hypoglykämierate, wird Metformin in der NVL als Antidiabetikum der ersten Wahl empfohlen [8].

Der Wirkmechanismus auf molekularer Ebene ist noch nicht geklärt. Als gesichert gilt, dass es die Bindung von Insulin an dessen Rezeptoren verstärkt und in Prozesse eingreift, die der Insulinrezeptor-Wechselwirkung nachgeschaltet sind (Postrezeptoreffekte). Metformin bewirkt so eine Translokation von Glukosetransportern und eine gesteigerte Aktivität der Transporter in der Zellmembran [16]. Der Wirkstoff ist bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusammen mit nicht-pharmakologischen Maßnahmen, bei denen keine Kontraindikationen für Metformin bestehen, indiziert [24] und senkt dosisabhängig den Blutzuckerspiegel durch verringerte Glukoseproduktion in der Leber sowie durch verbesserte Glukoseverwertung in den peripheren Geweben [16].

Ein hypoglykämischer Effekt ist, von seltenen Fällen abgesehen, nicht zu erwarten, da keine Freisetzung aus den B-Zellen des Pankreas erfolgt [16]. Nach dem Algorithmus der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM) sollte bei nicht ausreichender Plasmaglukosekontrolle die Therapie mit Metformin fortgesetzt und mit Insulin kombiniert werden. Die Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG) und die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) empfiehlt in ihrem Algorithmus hingegen die Kombination mit anderen oralen Antidiabetika [8]. Die DDG verweist beim Thema *Endpunktdaten unter Metformin* auf die Studienergebnisse der UKPDS. Diese haben eindeutig gezeigt, dass eine verbesserte Diabeteskontrolle zu einer signifikanten Reduktion der mikrovaskulären Komplikationen führt, wobei die Risikoreduktion in allen Therapiegruppen (Sulfonylharnstoffe, Metformin, Insulin) identisch war. Die makrovaskulären Komplikationen wie Schlaganfall, koronare Ereignisse und diabetesbezogener Tod wurden hingegen nur durch Metformin signifikant reduziert [24]. Das Arzneitelegamm kritisiert allerdings die in der Fachinformation nicht berücksichtigten Ergebnisse der UKPDS und weist auf bedenkliche Mängel hin [26].

Seit Februar 2001 existiert in den EU-Mitgliedsstaaten eine vereinheitlichte Fachinformation zu Metformin und laut des Artikels im Arzneitelegamm hätte dies Anlass sein müssen, den durch die britische Diabetes-Studie UKPDS veränderten Kenntnisstand zu Metformin angemessen zu berücksichtigen. Diese Studie belegt nämlich einen klinischen Nutzen des Biguanids (Senkung der Herzinfarktrate und Sterblichkeit sowie der Häufigkeit diabetischer Komplikationen) lediglich für jüngere übergewichtige Diabetiker und nur innerhalb der engen Grenzen, die durch die Vielzahl der Kontraindikationen gesetzt sind [26]. Die Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoffen führt in der UKPDS sogar zu einer signifikanten und klinisch bedeutsamen Zunahme der Mortalität. Dieses Erkenntnis wird laut Arzneitelegamm jedoch in der harmonisierten Fassung der Metformin-Fachinformation an entscheidenden Punkten ignoriert und Patienten werden so einer potenziell riskanten Therapie ausgesetzt [26].

Nebenwirkungen wie Übelkeit, Blähungen, Durchfälle und metallischer Mundgeschmack können zu Beginn einer Metformin-Therapie sehr häufig auftreten. Die gefährlichste Nebenwirkung ist allerdings die Laktatazidose [24]. In den 70er Jahren verschwanden Biguanide wegen häufiger lebensbedrohlicher Milchsäureüberladung des Blutes (Letalität bis 90%) in den meisten Ländern vom Markt – mit Ausnahme von Metformin, das als weniger gefährlich gilt [27]. Die Inzidenz der Laktatazidose unter Metformin beträgt 0 – 0,084 Fälle/ 1000 Patientenjahre. In den meisten Fällen waren Patienten mit eindeutigen Kontraindikationen betroffen [24].



Wie im Arzneitelegramm Nr. 7/ 1996 berichtet, flammte im Jahre 1996 auch auf dem Amerikanischen Diabeteskongress die Diskussion über Risiken des Biguanids Metformin wieder erneut auf, da es in US-amerikanischen Metformin-Studien sieben Todesfälle, davon fünf kardiovaskulärer Ursache, gab [27]. In Deutschland war vor der UKPDS (1998) die Verwendung von Metformin nur in der Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen möglich, wobei bis heute nicht ausgeschlossen ist, dass gerade die damals häufig verwendete Kombination mit Glibenclamid bezüglich der Mortalitätsdaten eher ungünstig ist [24].

Die bei den Metformin-assoziierten Laktatazidosefällen am häufigsten übersehenen Kontraindikationen sind Niereninsuffizienz (Grenzwert der Kreatinin Clearance 60 ml/min) und Herzinsuffizienz (NYHA III/ IV). Es gibt jedoch noch zahlreiche weitere Kontraindikationen [24]:

- Schwere Lebererkrankung
- Pankreatitis
- Alkoholismus
- Konsumierende Erkrankungen
- Hypoxische Zustände mit schlechter Sauerstoffversorgung der Gewebe, respiratorische Insuffizienz, Kreislaufschock
- Zustand vor, während und nach einer Operation
- Hohes Lebensalter
- Abmagerungskuren

Bei strenger Beachtung der Kontraindikationen von Metformin mag laut Arzneitelegramm durchaus eine Verbesserung der Stoffwechsellage erheblich übergewichtiger Typ-2-Diabetiker möglich sein, das Medikament sollte jedoch erst nach ausreichender Nutzen-Risiko-Abwägung verordnet werden [27]. Durch die Tatsache, dass Metformin in den American Diabetes Association-European Association for the Study of Diabetes (ADA-EASD) Guidelines als initiale medikamentöse Therapie in Kombination mit Lebensstilmodifikation für alle Patienten unabhängig vom Körpergewicht empfohlen wurde, erlebte der Wirkstoff eine einzigartige Renaissance [24].

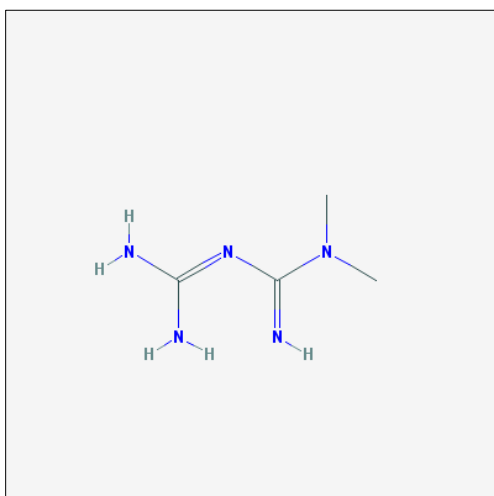


Abbildung 3: Strukturformel von Metformin (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

## Sulfonylharnstoffe

1942 wurde zum ersten Mal die blutzuckersenkende Wirkung einiger Sulfonamid-Derivate, die als Antibiotika bei Typhus-Patienten eingesetzt wurden, beobachtet. Der Sulfonylharnstoff (SH) Carbutamid wurde 1955 als erster Vertreter dieser Reihe als orales Antidiabetikum eingeführt. Die bakteriostatischen Eigenschaften waren anfangs noch vorhanden und konnten erst aufgehoben werden, als man am aromatischen Ring des Wirkstoffs die Amino- durch eine Methylgruppe austauschte. Aus Carbutamid wurde Tolbutamid und der blutzuckersenkende Effekt blieb vorhanden [16]. Es folgten Analogpräparate, die sogenannten Sulfonylharnstoffe der 2. Generation, die durch die Einführung eines lipophilen Substituenten eine höhere Aktivität aufweisen [16].

Sulfonylharnstoffe sind bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusammen mit nicht-pharmakologischen Maßnahmen (Ernährungstherapie, körperliche Aktivität, Schulung), bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für Metformin besteht, indiziert [24]. Die insulinotropen Antidiabetika setzen Insulin aus den B-Zellen frei, indem sie die Ansprechbarkeit auf physiologische Glukosereize verbessern. Durch die Blockade von Kaliumkanälen, nimmt die Kaliumpermeabilität zu und dadurch das Membranpotential ab. Die dadurch bedingte Öffnung spannungsabhängiger Calciumkanäle führt zu einer erhöhten intrazellulären Calciumionen-Konzentration und damit zu einer gesteigerten Exozytose von Insulin. Sulfonylharnstoffe sind also nur wirksam, wenn die körpereigene Insulinproduktion wenigstens teilweise noch erhalten ist [16]. Die dosisabhängige Senkung der Plasmaglukose und des HbA1c durch diese Wirkstoffe ist gut belegt. Allerdings lässt ihre Wirksamkeit in der Regel im Behandlungsverlauf nach, sodass sie zur Langzeitmonotherapie des Typ-2-Diabetes nur bedingt geeignet sind.

Die Wirksamkeit einer Sulfonylharnstofftherapie hinsichtlich der Reduktion des mikrovaskulären Risikos konnte jedoch nur für bestimmte Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid und Gliclazid) nachgewiesen werden [8]. Basierend auf den Ergebnissen der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) [28] ist die Monotherapie mit Glibenclamid am besten belegt. Bei der Therapie mit anderen in Deutschland verfügbaren Sulfonylharnstoffen fehlen diesbezügliche Endpunktdaten [24].

Aufgrund ihres  $\beta$ -zytotropen Effekts sind Gewichtszunahme und Hypoglykämie häufig. Weitere Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, allergische Reaktionen und selten auch Leukopenie und Thrombozytopenie. Schwere hypoglykämische Zustände sind vor allem bei stark und lang wirkenden Präparaten, wie zum Beispiel Glibenclamid, und bei Patienten mit Alkoholabusus und Niereninsuffizienz möglich [16].

Folgende Kontraindikationen sind bekannt [16]:

- Typ-1-Diabetes
- Starke Acetonurie
- Im diabetischen Präkoma und Koma
- Schwere Funktionsstörungen der Niere
- Schwangerschaft und Stillzeit

Untersuchungen von Wissenschaftlern um Professor Dr. Craig Currie an der Cardiff University haben ergeben, dass eine First-Line-Therapie mit Sulfonylharnstoffen ein deutlich höheres Mortalitätsrisiko als eine Erstlinientherapie mit Metformin aufweist [29], [30]. Insgesamt war nach einem Beobachtungszeitraum von drei Jahren das Mortalitätsrisiko in der Sulfonylharnstoff-Gruppe im Vergleich zur Metformin-Gruppe um 58 Prozent erhöht. Aufgrund dieser Ergebnisse riet Currie eine First-Line-Therapie mit Sulfonylharnstoffen nochmal zu überdenken [29].

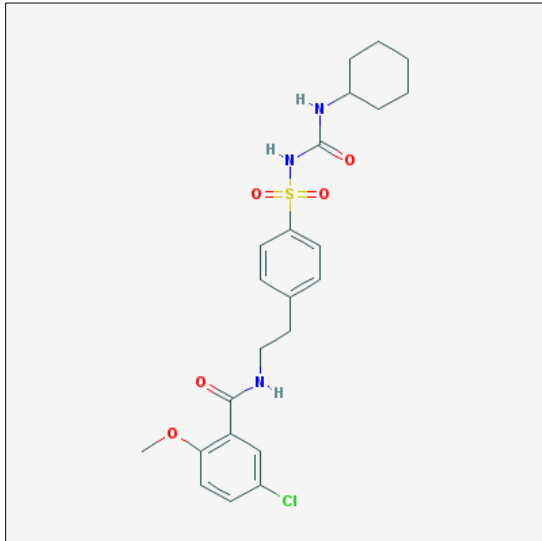


Abbildung 4: Strukturformel von Glibenclamid (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

### Alpha-Glukosidasehemmer

Die zu dieser Klasse zugehörigen Wirkstoffe hemmen, wie aus dem Namen hervorgeht, die enzymatische Spaltung von Oligo- und Disacchariden durch das Enzym Glucosidase im Bürstensaum des Dünndarms. Die Resorption von Kohlenhydraten wird so verzögert und die für Typ-2-Diabetiker charakteristischen postprandialen Blutzuckerspitzen lassen sich vermeiden [16]. Der basale Blutzuckerwert wird etwas gesenkt und insgesamt lassen sich niedrigere Blutglukose-Durchschnittswerte erreichen [16], Wirksamkeitsbelege zur Reduktion klinischer Endpunkte liegen jedoch nicht vor [8].

Der am häufigsten verordnete Vertreter dieser Substanzklasse ist Acarbose (Glucobay®). Dieser Wirkstoff hat eine 15.000-fach höhere Enzymaffinität als das natürliche Substrat Saccharose. Ein weiterer Vertreter dieser Wirkstoffklasse ist das Miglitol [16]. Eine sehr häufig vorkommende Nebenwirkung sind Blähungen, da infolge der Glucosidase-Hemmung Poly- und Disaccharide teilweise erst im Kolon durch Darmbakterien unter Gasbildung abgebaut werden. Eine einschleichende Dosierung kann die Nebenwirkung verringern [16].

Bei Diabetikern mit chronischen Darmerkrankungen sowie Erkrankungen, die sich durch vermehrte Gasbildung im Darm verschlechtern können, sind Alpha-Glukosidasehemmer kontraindiziert.

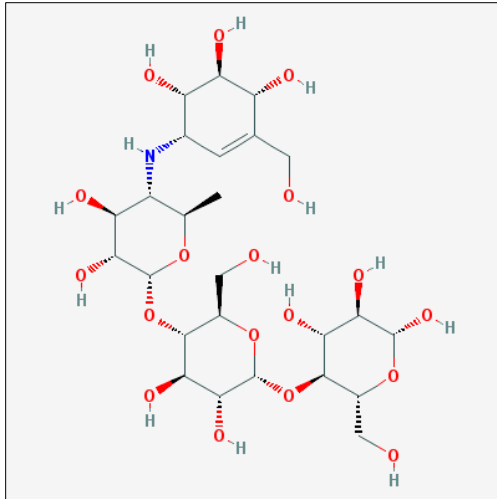


Abbildung 5: Strukturformel von Acarbose (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

### DPP-4-Inhibitoren (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren, Gliptine)

Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren, auch Gliptine oder Inkretinverstärker genannt, sind orale Antidiabetika, die für die Behandlung erwachsener Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen sind. Der erste Vertreter dieser Wirkstoffklasse, Sitagliptin (Januvia®, Xelvia®), wurde im März 2007 in Europa zugelassen. Es folgten weitere DPP-4-Inhibitoren wie Vildagliptin (Galvus®, Eucreas®) und Saxagliptin (Onglyza®). In Europa sind diese Wirkstoffe als Mono- und teilweise auch als fixe Kombinationspräparate mit Metformin verfügbar [31]. Durch die Hemmung des Enzyms Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) verhindern Gliptine den Abbau der Inkretine Glucagon-like-Peptid 1 (GLP-1) und Glucose-dependent insulinotropic Peptid (GIP).

Inkretine sind gastrointestinale Peptidhormone, welche in Darmzellen gebildet und nahrungsabhängig sezerniert werden. Sie stimulieren die Synthese und Ausschüttung von Insulin aus den Beta-Zellen des Pankreas. GLP-1 und GIP werden vom Enzym DPP-4 innerhalb weniger Minuten zu inaktiven Stoffwechselprodukten abgebaut und dadurch in ihrer Aktivität begrenzt [31]. Bei Typ-2-Diabetikern ist die Sekretion von GLP-1 verringert und die Wirkung von GIP gemindert, dadurch fällt insbesondere die postprandiale Insulinausschüttung, auch Inkretineffekt genannt, schwächer aus [31]. Durch den Wirkmechanismus der Gliptine wird der Abbau der Inkretine verhindert und die endogene Konzentration aktiver Inkretine steigt an. Es kommt glukoseabhängig zu einer Steigerung der Insulinfreisetzung und Senkung der Glukagonspiegel. Diese Veränderungen der Insulin- und Glukagonspiegel führen zu niedrigeren Nüchtern- und postprandialen Blutzuckerwerten und damit zu einer Reduzierung des HbA1c-Wertes [31].

Nach den Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) beschränken sich die zugelassenen Anwendungsgebiete auf Patienten, bei denen mit einer Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erzielt wurde und kostengünstigere Alternativen wegen Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können [31].

Für die bislang in Europa zugelassenen Gliptine wurden überwiegend placebokontrollierte Add-On Studien sowie vergleichende oder placebokontrollierte Monotherapie-Studien vorgelegt, deren primärer Endpunkt die Veränderung des HbA1c-Wertes war. Klinische Endpunkte wie Mortalität, diabetesbezogene Komplikationen oder Lebensqualität waren nicht Gegenstand dieser Studien. Ob sich hinsichtlich dieser patientenrelevanten Endpunkte Vorteile oder Nachteile der Gliptine ergeben, kann daher noch nicht beurteilt werden. Ergebnisse zur kardiovaskulären Mortalität und Morbidität aus Langzeitstudien werden noch erwartet [31].

Nach einem Artikel in der Deutschen Apothekerzeitung war 2013 die Nutzenbewertung der Gliptine erneut in der Kritik. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) „konnte nur für das Monopräparat Sitagliptin in der Kombination mit Metformin einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausmachen“ [32]. Die Deutsche Diabetesgesellschaft (DDG) ist mit dieser Bewertung nicht einverstanden. Dr. Andreas Fritsche, Mediensprecher der DDG, bemängelt, „dass bei der Nutzenbewertung nicht der Patient und die Frage, was seine notwendige medikamentöse Therapie besser und sicherer macht, im Mittelpunkt steht, sondern gesundheitspolitische und finanzielle Fragen“ [32].

In Studien bis zu zwei Jahren ist die Verträglichkeit der Gliptine insgesamt gut. Es wurden bisher lediglich Nebenwirkungen wie Erbrechen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel, Obstipation, Nasopharyngitis und Arthralgien beobachtet [31]. Unter Gliptinen treten Hypoglykämien in Monotherapiestudien oder in Kombinationsstudien mit Glitazonen oder Metformin nicht häufiger auf als unter Placebo [31].

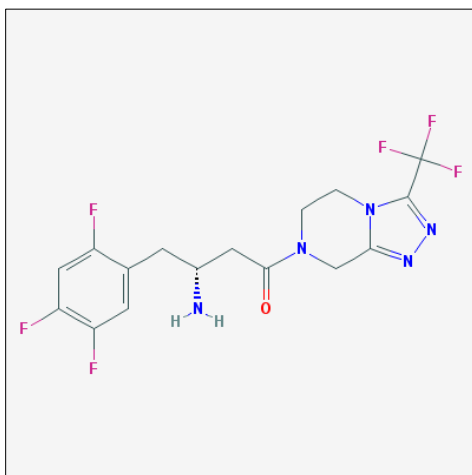


Abbildung 6: Strukturformel von Sitagliptin (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

## Glinide

Glinide sind in ihrem strukturellen Aufbau und ihrem Wirkungsmechanismus weitgehend den Sulfonylharnstoffen (SH) identisch. Die derzeit verfügbaren Vertreter dieser Wirkstoffgruppe sind Nateglinid und Repaglinid [16]. Ebenso wie die Sulfonylharnstoffe wirken die Glinide durch Blockade ATP-sensitiver Kaliumkanäle an den  $\beta$ -Zellen der Bauchspeicheldrüse.

Durch diese Blockade bricht das Membranruhepotenzial, welches im Wesentlichen durch die Diffusion von Kaliumionen aufrechterhalten wird, zusammen und es kommt zur Membrandepolarisation. Dies führt zur Öffnung spannungsabhängiger Calciumkanäle. Durch das Einstromen der Calciumionen ins Zellinnere kommt es zu einer verstärkten Insulinfreisetzung. Aufgrund dieses Wirkungsmechanismus zählen die Glinide ebenfalls zu den insulinotropen Antidiabetika [33]. Die Besonderheit und damit auch die Vorteile gegenüber den SH von z.B. Repaglinid liegen in den pharmakokinetischen Eigenschaften: Es wird sehr schnell resorbiert und eliminiert ( $t_{1/2}$  ca. 1h). Dadurch kann Repaglinid kurz vor den Hauptmahlzeiten eingenommen und damit die Insulinfreisetzung weitgehend an den physiologischen Bedarf angepasst werden [16]. Während der postprandiale Blutglukosespiegel signifikant gesenkt wird, nimmt der Nüchternblutglukosespiegel kaum ab. Die Gefahr von Hypoglykämien – auch während der Nacht – ist im Vergleich mit Sulfonylharnstoffen geringer [16].

Ein klinischer Nutzen ist für Glinide bei Typ-2-Diabetes nicht belegt. Zu diesem Ergebnis kommt eine systematische Übersicht des IQWiG von zehn mindestens 24-wöchigen randomisierten kontrollierten Studien [34]. Glinide sind deshalb zur Langzeittherapie des Typ-2-Diabetes nicht vorteilhafter gegenüber Sulfonylharnstoffen und ihr Einsatz kann derzeit nur in Ausnahmen (z.B. Unverträglichkeit von Vergleichsmedikamenten) empfohlen werden [8].

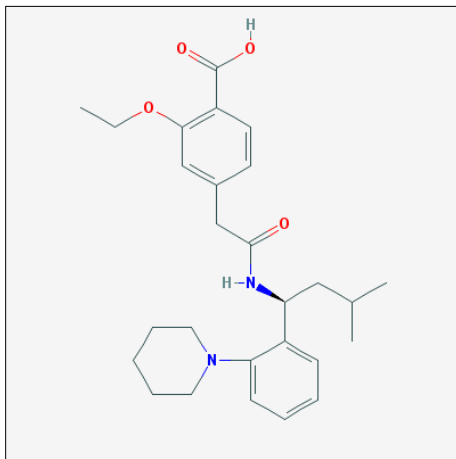


Abbildung 7: Strukturformel von Repaglinid (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

### Glitazone (Thiazolidindione)

Glitazone sind selektive Agonisten des PPAR- $\gamma$ -Rezeptors (peroxisomal proliferator activated receptor gamma) und gehören zur Klasse der Thiazolidindione [24]. Die zu den intrazellulären Rezeptoren gehörenden PPAR steigern durch Interaktion mit der DNA die Bildung von Proteinen, welche die Differenzierung von Fettzellen fördern und zur Aufrechterhaltung der Glukose- und Lipidhomöostase beitragen: Durch vermehrte Expression und Translokation von Glukosetransportern wird die Glukoseaufnahme in die Zellen gesteigert, in der Leber die Glukoneogenese verringert, die Glykolyse dagegen erhöht. Außerdem wird weniger Tumornekrosefaktor- $\alpha$  exprimiert, von dem angenommen wird, dass er für die Insulinresistenz mit verantwortlich ist [16].

Als Folge dieser Wirkungen sinken der Nüchternblutzucker und der HbA1c-Wert. Die Konzentration der Triglyceride, der freien Fettsäuren und des C-Peptids im Serum nimmt ebenfalls ab, die des HDL-Cholesterins dagegen zu [16].

Glitazone, die man auch als Insulin-Sensitizer bezeichnet, verringern aufgrund dieser Eigenschaften die Insulinresistenz und sind daher zur Therapie von Typ-2-Diabetikern – als Monotherapeutika oder in Kombination mit einem anderen Antidiabetikum – indiziert [16].

Folgende Nebenwirkungen können auftreten [16]:

- Flüssigkeitsretention und dadurch Gewichtszunahme
- Ferner Kopfschmerzen
- Zunahme von Infekten der oberen Luftwege

Bei Lebererkrankungen sowie Ketoazidose sind Glitazone kontraindiziert [16].

Vertreter der Glitazone sind Pioglitazon (ACTOS®) und Rosiglitazon (Avandia®). Beide Verbindungen werden gut resorbiert, zu einem sehr hohen Prozentsatz an Plasmaeiweiße gebunden (ca. 99%) und annähernd vollständig in der Leber metabolisiert. Die Ausscheidung der Metabolite erfolgt sowohl renal als auch biliär [16]. Pioglitazon wurde als ACTOS® im Jahr 2000 zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus bei Patienten zugelassen, die unter Metformin allein keine befriedigenden Blutzuckerwerte erzielen konnten oder bei denen Metformin nicht gegeben werden kann [35]. Beide Thiazolidinedione erfreuten sich zunächst einer großen Popularität, ACTOS® gehörte in den USA zeitweise sogar zu den zehn umsatzstärksten Medikamenten. In den letzten Jahren verloren jedoch beide Wirkstoffgruppenvertreter stark an Bedeutung.

Beide Wirkstoffe führen zu einer Flüssigkeitsretention und zu peripheren Ödemen, was Patienten mit Herzinsuffizienz gefährlich werden kann. Rosiglitazon steht im Verdacht das Herzinfarktrisiko zu erhöhen, was maßgeblich zur Rücknahme in Europa im November 2010 beitrug. Pioglitazon ist frei von diesem Risiko, es soll jedoch das Frakturrisiko erhöhen [35]. Bei Pioglitazon sah das IQWiG trotz der günstigen Ergebnisse in der PROactive-Studie schon 2009 keine Belege für einen Zusatznutzen bei Sterblichkeit und vaskulären Folgekomplikationen des Diabetes [35]. Aus diesem Grund gab es einen Beschluss des GBA im April 2011, seit dem Pioglitazon auch nur noch in begründeten Fällen zu Lasten der GKV verordnet werden kann. Zudem informierte der Hersteller Takeda im Juli 2011 in einem Rote-Hand-Brief über ein leicht erhöhtes Risiko von Blasenkarzinomen unter der Einnahme von Pioglitazon-haltigen Arzneimitteln. Der Wirkstoff sollte dementsprechend nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und nicht bei disponierten Patienten verordnet werden [36].

Der Vertrieb von Rosiglitazon wurde aufgrund des ungünstigen Nutzen-Schaden-Profiles am 1.11.2010 eingestellt [24]. In den USA blieb Avandia® allerdings auf dem Markt, die amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) schränkte lediglich die Verordnungsfähigkeit stark ein. Aktuell empfehlen externe Gutachter der FDA, die Anwendungseinschränkungen für das orale Antidiabetikum Rosiglitazon wieder zu lockern.

Nach der Neuauswertung der Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes (RECORD)-Studie wird nämlich das ursprüngliche Ergebnis der Studie, wonach Rosiglitazon das Herzinfarktrisiko nicht erhöht, bestätigt [37]. Es bleibt also abzuwarten, ob zumindest in den USA, die strikten Auflagen und Einschränkungen für Rosiglitazon modifiziert bzw. beendet werden [37].

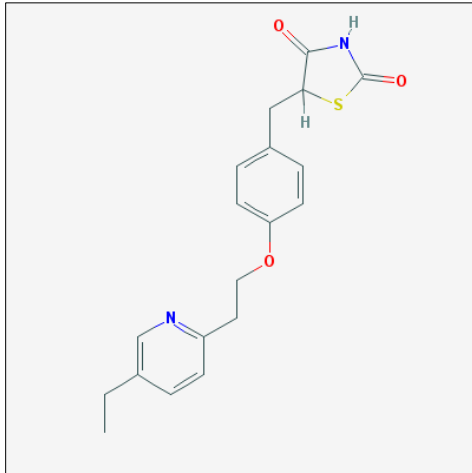


Abbildung 8: Strukturformel von Pioglitazon (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

### SGLT2-Inhibitoren (Gliflozine)

Dapagliflozin, als erster Vertreter der SGLT2-Inhibitoren, wirkt antihyperglykämisch durch selektive reversible Hemmung des Natrium-Glukose-Cotransporters 2. Dieser Transporter ist am proximalen Tubulus des Nephrons für die Reabsorption von Glukose aus dem glomerulären Filtrat in den Nieren verantwortlich und fördert so die Glukoseausscheidung über die Nieren [38].

Durch diesen Wirkmechanismus kommt es neben der Blutglukosesenkung (Senkung des HbA1c im Vergleich mit Placebo um 0,54 bis 0,68%) zu einem Gewichtsverlust (im Mittel um 2-3kg) sowie zur Reduktion des Blutdrucks (im Mittel 4 mmHg systolisch, 2 mmHg diastolisch) [38].

Gliflozine sind zugelassen für die Monotherapie bei Unverträglichkeit/ Kontraindikationen von Metformin sowie in Kombination mit anderen antihyperglykämisch wirkenden Substanzen inklusive Insulin bei erwachsenen Typ-2-Diabetikern [39]. Bei der Monotherapie besteht kein intrinsisches Hypoglykämie-Risiko. Bei Kombination mit hypoglykämisierenden Substanzen (Sulfonylharnstoffe, Glinide, Insulin) sollte die Dosierung angepasst werden. Bereits bei mäßiger Niereninsuffizienz hat der SGLT2-Hemmer keinen Effekt mehr, verursacht jedoch relevante Störwirkungen und wird in diesem Fall nicht empfohlen. Die Kreatininclearance muss daher regelmäßig überwacht werden [38].

Bei vorbestehender Herz-Kreislaufkrankung sind schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse unter Dapagliflozin numerisch häufiger, zudem bestehen Bedenken aufgrund auffällig häufiger Knochenbrüche bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz, potenzieller Lebertoxizität sowie wegen einer höheren Rate von Blasen-, Brust- und Prostatakarzinomen in Zulassungsstudien [38].



Die beobachteten Krebserkrankungen sowie weitere mögliche Nebenwirkungen wie schwere Harnwegsinfektionen, Hämatokritanstieg, kardiovaskuläre Ereignisse, akutes Nierenversagen, Knochenbrüche und Leberschäden konnten jedoch nicht direkt mit dem Arzneistoff in Zusammenhang gebracht werden, gehören aber noch zu den offenen Sicherheitsfragen, die nach europaweiter Zulassung im November 2012 durch gezielte Überwachung weiter geklärt werden sollen [38].

Aufgrund dieser Sicherheitsbedenken hat die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA dem Wirkstoff Dapagliflozin zunächst keine Zulassung erteilt. Stattdessen ist in den USA Canagliflozin (Invokana®) als erster Vertreter der SGLT-2-Hemmer zugelassen worden. In neun klinischen Studien hat man die Wirksamkeit und die Sicherheit dieses Wirkstoffes geprüft [40]. Seit Januar 2014 ist nun aber auch Dapagliflozin in den USA zugelassen.

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hat eine Empfehlung für die europaweite Zulassung von Canagliflozin ausgesprochen [40]. Seit März 2014 steht Invokana® auch in Deutschland zur Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Typ-2-Diabetikern zur Verfügung [39].

Für den in der EU bereits vorher zugelassenen SGLT-2-Hemmer Dapagliflozin (Forxiga®) gibt es nach einem aktuellen Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie keinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dasselbe gilt für das Kombinationspräparat Dapagliflozin und Metformin (Xigduo®). So auch die Bewertung des dritten SGLT-2-Inhibitors Empagliflozin (Jardiance®), der seit Mai 2014 für erwachsene Typ-2-Diabetiker zugelassen ist. Ein Zusatznutzen wurde auch bei diesem Wirkstoffklassenvertreter vom IQWiG nicht belegt [41].

Die Hersteller sehen Deutschland mit solchen Entscheidungen immer mehr auf eine „Insellösung“ zusteuern, die die Patientenversorgung massiv belastet [42].

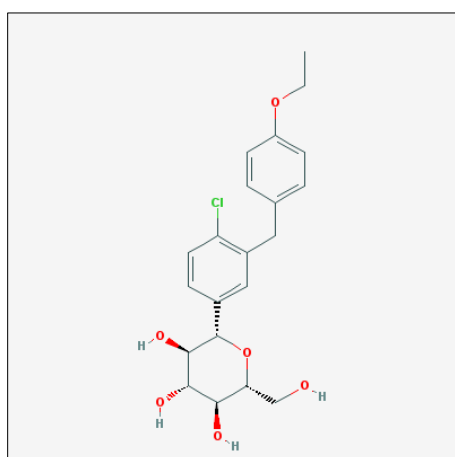


Abbildung 9: Strukturformel von Dapagliflozin (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

### **1.3.2.2. Injektatile Therapieformen**

#### **Inkretinmimetika (GLP-1-Rezeptoragonisten)**

Inkretinmimetika oder auch GLP-1-Rezeptoragonisten haben, wie auch die DPP-4-Inhibitoren, Einfluss auf den Inkretin-Effekt bei Typ-2-Diabetikern.

Sie sind dem körpereigenen Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1) in ihrer Sequenz sehr ähnlich und sind aufgrund dessen in der Lage, Glukose-abhängig die Insulinsekretion zu stimulieren, die Insulinsynthese zu fördern, die Glukagonsekretion zu hemmen, sowie die Magenentleerung und die Sekretion der Magensäure zu verzögern, wodurch der Appetit gemindert wird [43]. Dadurch, dass GLP-1-Analoga die Insulinsekretion Glukose-abhängig stimulieren und nur dann wirken, wenn der Glukosespiegel erhöht ist, können sie keine Hypoglykämien auslösen.

Die Effekte werden durch den GLP-1-Rezeptor vermittelt, der in vielen Organen des Körpers zu finden ist, so z.B. in der Bauchspeicheldrüse, im Magen, an anderen Stellen des Magen-Darm-Trakts, im peripheren und zentralen Nervensystem, am Herzen, an den Nieren oder in der Lunge. Die systematische Aktivität des körpereigenen GLP-1 ist begrenzt, da es rasch durch das Enzym Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) verstoffwechselt wird, Inkretinmimetika mit leicht veränderter Struktur sind dagegen deutlich länger wirksam [43].

Folgende Inkretinmimetika wurden bereits auf dem Markt eingeführt:

- Exenatid (Byetta®)
- Liraglutid (Victoza®)
- Lixisenatid (Lyxumia®)
- Albiglutid (Eperzan®)
- Dulaglutid (Trulicity®)

Die zu dieser Arzneistoffklasse zählenden Wirkstoffe lassen sich hinsichtlich ihrer unterschiedlichen, in der Pharmakokinetik begründeten, Wirkungsdauer in zwei Gruppen einteilen [44].

Lang wirksame GLP-1-Rezeptoragonisten wie Liraglutid oder das einmal wöchentlich zu injizierende Exenatid-Präparat sind überlegen, wenn es um die Nüchtern-Blutzuckersenkung geht. Kurz wirksame Vertreter wie Lixisenatid und Exenatid mit einer Halbwertszeit von etwa 2,5 Stunden haben den Vorteil, postprandial erhöhte Blutzuckerwerte besser zu senken [44].

Im Folgenden werden einige Vertreter der Inkretinmimetika/ GLP-1-Analoga anhand kurzer Wirkstoffprofile dargestellt:

	<b>Exenatid (Byetta® &amp; Bydureon®)</b>	<b>Liraglutid (Victoza®)</b>	<b>Lixisenatid (Lyxumia®)</b>	<b>Dulaglutid (Trulicity®)</b>
<b>Struktur</b>	Synthetische Form des Peptidhormons Exendin-4	Gentechnisch hergestelltes GLP-1-Analogon	Ein vom Exendin-4 ausgehend entwickeltes Peptid	
<b>Markteinführung Deutschland</b>	2007  Seit 2011 ist auch eine nur einmal wöchentlich zu applizierende Form (Bydureon®) europäisch zugelassen	2009	2013	2014
<b>Häufigkeit Applikation</b>	2x täglich subkutan  1x wöchentlich subkutan	1x täglich subkutan	1x täglich subkutan	1x wöchentlich subkutan
<b>Nebenwirkungen</b>	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerzen, Schwindel, Möglichkeit einer Pankreatitis	Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Kopfschmerzen, Möglichkeit einer Pankreatitis	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerzen, Möglichkeit einer Pankreatitis	Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Bauchschmerzen
<b>Senkung HbA<sub>1c</sub>- Wert</b>	-0,79 ± 0,08 [% an Gesamt-hämoglobin]	-1,12 ± 0,08 [% an Gesamt-hämoglobin]	-0,80 ± 0,08 [% an Gesamt-hämoglobin]	-0,71 bis 1,64 Prozentpunkte

Tabelle 3: Gegenüberstellung Inkretinmimetika (Informationen aus [44], [43], [45], [46])

Inkretinmimetika/ GLP-1-Analoga sind zur Behandlung des Typ-2-Diabetes in Kombination mit oralen Antidiabetika und/ oder Basalinsulin zugelassen. Wird ein Inkretinmimetikum mit einem Basalinsulin kombiniert, sollte der Typ-2-Diabetiker aufgrund des erhöhten Unterzuckerungsrisikos jedoch nicht noch zusätzlich mit einem Sulfonylharnstoff behandelt werden [44]. Professor Dr. Hartmut Morck stufte im März 2013 den neuen Wirkstoff Lixisenatid als Analogpräparat ein. Im direkten Vergleich zu Exenatid konnte weder ein Vorteil noch ein Nachteil gesehen werden, im Vergleich zu Liraglutid waren die postprandialen Glukosewerte zwar besser, die Senkung der HbA<sub>1c</sub>-Werte aber vergleichbar [44].

Aufgrund von Unstimmigkeiten bei der Preisfindung und des vom IQUIG nicht bestätigten Zusatznutzens, wurde Lyxumia® bereits zum 1. April 2014 wieder vom Markt genommen.

Seit einiger Zeit stehen die Inkretinbasierten Antidiabetika im Verdacht, Entzündungen und Karzinome der Bauchspeicheldrüse auslösen zu können. In der Fachinformation wird auf dieses Risiko hingewiesen und als seltene Komplikation eingestuft [47]. Eine Fall-Kontroll-Studie sowie Untersuchungen in den USA hatten darauf hingewiesen, dass GLP-1-Analoga das Risiko für schwere Pankreatitiden erhöhen könnten. Aus diesem Grund haben die US-amerikanische Gesundheitsbehörde FDA und die europäische Arzneimittelagentur EMA weitere Untersuchungen eingeleitet. Die Auswertungen der vorliegenden Daten haben im Juli 2013 jedoch keinen Hinweis auf ernsthafte Schädigungen des Pankreas ergeben, so dass die EMA keinen Grund sah, den Einsatz dieser Antidiabetika einzuschränken [47].

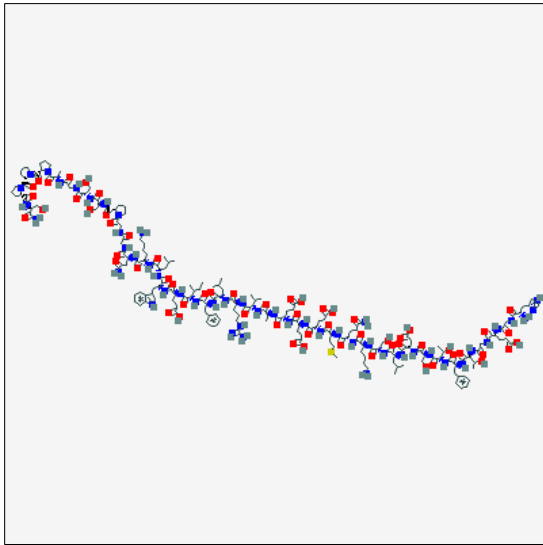
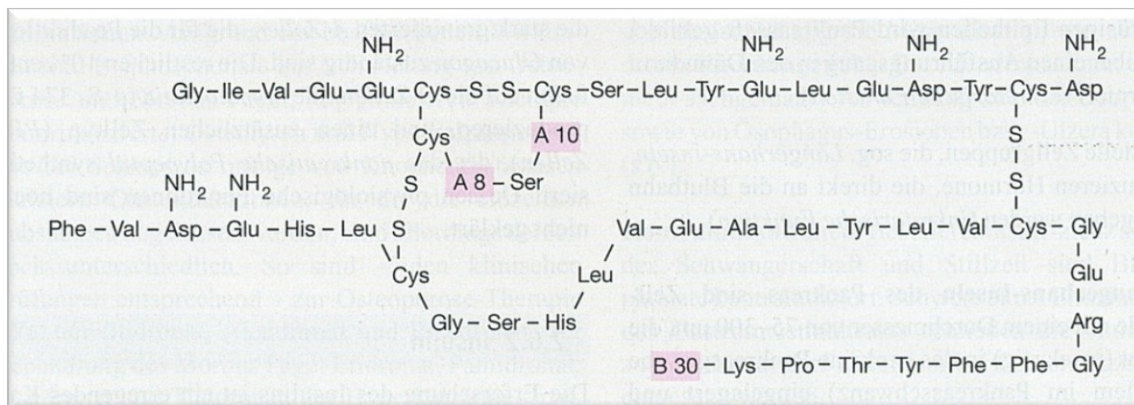


Abbildung 10: Struktur von Exenatid (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

## Insulintherapie

Die Erforschung des Insulins ist ein besonderes Kapitel der Biochemie und Pharmakotherapie. Im Jahr 1869 entdeckte Langerhans die nach ihm benannten Zellgruppen in der Bauchspeicheldrüse. 1889 konnten von Mering und Minkowski zeigen, dass nach Entfernung der Bauchspeicheldrüse ein dem klinischen Bild des Diabetes mellitus entsprechender Krankheitszustand auftrat. Es gelang jedoch nicht, das Hormon Insulin entsprechend zu substituieren. Erst 1921 gelang es Banting und Best aus dem Drüsengewebe des Pankreas Insulin mit relativ hohem Wirkstoffgehalt zu gewinnen [9]. Die Zulassung als erstes rekombinantes Arzneimittel von gentechnisch hergestelltem Insulin war im Jahr 1982 [48].

Das Polypeptid Insulin besteht aus zwei Peptidketten, der A-Kette mit 21 und der B-Kette mit 30 Aminosäuren, die durch zwei Disulfidbrücken miteinander verknüpft sind [9].



**Abbildung 11: Aminosäuresequenz von Human-, Schweine- und Rinderinsulin. Mensch: A8=Thr; A10=Ile; B30=Thr. Schwein: A8=Thr, A10=Ile; B30=Ala. Rind: A8=Ala; A10=Val; B30=Ala, aus [9]**

Im Plasma liegt Insulin weitgehend ungebunden vor. Die Plasmahalbwertszeit beträgt weniger als 10 Minuten, die Wirkhalbwertszeit ca. 40 Minuten. Der Abbau von Insulin findet vor allem in der Leber und in den Nieren statt. Die Bauchspeicheldrüse enthält insgesamt etwa 80 I.E. Insulin, von denen täglich etwa die Hälfte sezerniert wird. Humaninsulin und die Insuline vom Rind und Schwein unterscheiden sich nur geringfügig in ihrer Aminosäuresequenz, ihre biologische Wirkung ist weitgehend identisch [9].

Insulin ist ein lebenswichtiges, wachstumsförderndes, anaboles Hormon. Es verbessert die Aufnahme von Glukose und Aminosäuren in die Zellen der meisten Gewebe, steigert den oxidativen Glukoseabbau, erhöht die Glykogenbildung in der Leber sowie im Muskel und verhindert den Glykogenabbau, stimuliert die Bildung von Fetten aus Glukose und hemmt die Umwandlung von Eiweißen zu Glukose [9]. Alle diese Vorgänge führen dazu, dass der Blutglukosespiegel sinkt. Zur Diabetesbehandlung stehen unterschiedliche Insuline zur Verfügung [9]:

- Humaninsuline (partialsynthetisch aus Schweinefleisch oder gentechnologisch mittels Coli-Bakterien)
- Tierische Insuline
- Gentechnologisch abgewandelte (modifizierte) Insuline (Insulin-Analoge)

Gentechnologisch abgewandelte Insuline (rekombinante Analoga von Humaninsulin) wurden entwickelt, um Präparate mit besonderen pharmakokinetischen Eigenschaften (besonders raschen Wirkungseintritt, kurzer oder langer Wirkdauer) zu erhalten. Je nach Stärke der Initialwirkung, der Zeit bis zum Wirkmaximum und der Wirkungsdauer unterscheidet man Präparate, die folgende Insuline enthalten [9]:

- Altinsulin (Normalinsulin, Bolusinsulin)
- Besonders rasch (und kurz) wirkende Insuline
- Verzögerungsinsuline (Basalinsuline, Basisinsuline, Depotinsuline)
- Mischinsuline (Kombinationsinsuline)

Insulinzubereitungen, die gelöstes Insulin ohne resorptionsverzögernde Zusätze enthalten, werden als Altinsulin bezeichnet. Sie weisen einen raschen Wirkungseintritt (nach 10-30 Minuten), ein Wirkungsmaximum 1-3 Stunden nach Injektion und eine Wirkdauer von 5-8 Stunden auf [9].

Zu den besonders rasch wirkenden Insulinen gehören die gentechnologisch gewonnenen Humaninsulin-Analoga *Insulin lispro* und *Insulin aspart*. Durch ihre veränderte Aminosäurenstruktur ist die Bildung von Hexameren, wie sie bei unverändertem Humaninsulin auftritt, signifikant herabgesetzt. Als Folge davon ist die Resorptionsgeschwindigkeit aus der Subkutis erheblich erhöht und die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration beträgt im Vergleich zu Humaninsulin nur etwa die Hälfte. Durch den schnellen Wirkungseintritt können die Substanzen unmittelbar vor den Mahlzeiten appliziert werden und der sonst bei anderen Insulinpräparaten einzuhaltende Spritz-Ess-Abstand entfällt [9]. Bei Verzögerungsinsulinen ist durch galenische Maßnahmen oder partialsynthetische Abwandlung die Resorptionsgeschwindigkeit verringert, wodurch eine längere Wirkdauer erreicht wird. Zur Herstellung von sog. NPH-Insulinen (neutrales Protamin Hagedorn) wird insbesondere Protamin verwendet. NPH-Insuline zeichnen sich durch ihre Mischbarkeit mit Altinsulin aus, wodurch eine individuelle Zusammensetzung der Injektionslösung möglich wird [9].

Das lang wirksame Humaninsulin-Analogon Insulin glargin wirkt als klare Lösung ohne Zusatz von Retardierungsfaktoren gleichmäßig über 24 Stunden. Kombinationsinsuline enthalten ein Gemisch aus einem rasch wirkenden und einem Verzögerungsinsulin [9]. Eine Insulintherapie bei Typ-2-Diabetikern ist immer dann indiziert, wenn durch diätetische Maßnahmen und orale Antidiabetika das individuelle Therapieziel nicht erreicht wird oder wenn Kontraindikationen gegen orale Antidiabetika bestehen. Es existieren keine evidenzbasierten Endpunktstudien, die belegen, dass eine bestimmte Insulintherapieform einer anderen gegenüber überlegen ist. Die jeweilige Insulintherapieform muss deshalb für jeden Patienten individuell gewählt werden [24].

Es stehen unterschiedliche Formen der Insulintherapie zur Wahl [8]:

- Konventionelle Insulintherapie (CT)
- Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT)
- Insulinpumpen-Therapie (CSII)
- Supplementäre Insulintherapie (SIT)
- Basalunterstützte orale Therapie beziehungsweise Basalunterstützte Therapie mit GLP-1-Rezeptoragonisten (BOT)

Bei der konventionellen Insulintherapie wird etwa 30 Minuten vor dem Frühstück und dem Abendessen eine festgelegte Menge eines Kombinationsinsulins (schnell wirkendes und NPH-Insulin) gespritzt. Aufgrund der zunächst hohen und dann lang anhaltenden, über dem physiologischen Basalwert liegenden Insulinblutspiegel ist es erforderlich, dass der Patient die Zeit der Injektion, die Zeit der Mahlzeiteinnahme sowie die errechnete Kohlenhydratmenge streng einhält [9].

Die verminderte Flexibilität bei der Nahrungsaufnahme, eine mögliche Gewichtszunahme sowie das erhöhte Hypoglykämierisiko als potentielle Nachteile der konventionellen Insulintherapie sollten individuell mit dem Patienten besprochen werden [8].

Mit einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (Basis-Bolus-Therapie) wird durch eine ein-, zwei- oder (seltener) dreimal tägliche Injektion eines Verzögerungsinsulins der Basalbedarf gedeckt sowie durch zusätzliche Applikation eines rasch wirkenden Insulins vor beziehungsweise zu jeder Hauptmahlzeit die Insulinzufuhr dem physiologischen Bedarf angepasst. Eine regelmäßige, mehrmals tägliche Blutzuckerselbstmessung durch den Patienten sowie eine den jeweiligen Bedingungen (Blutzuckerwert, Nahrungsmenge) entsprechende Dosierung ist bei dieser Art der Insulintherapie Voraussetzung [9].

Die ICT ermöglicht dem Patienten eine flexiblere Anpassung an unregelmäßige Nahrungsaufnahme und Bewegung. Allerdings geht diese Art der Insulintherapie mit dem höchsten Risiko für Hypoglykämien unter allen Insulinregimen einher [8]. Eine Sonderform der intensivierten Insulintherapie ist die Insulinpumpen-Therapie. Durch eine tragbare Infusionspumpe wird Insulin einerseits kontinuierlich und andererseits diskontinuierlich in Form zusätzlicher Dosen bei jeder Mahlzeit zugeführt [9]. Unter der supplementären Insulintherapie (SIT) versteht man die Ergänzung eines kurzwirksamen Insulins zu den Hauptmahlzeiten, gegebenenfalls kombiniert mit einem oralen Antidiabetikum.

Wird eine Therapie mit oralen Antidiabetika mit einem Basalinsulin vor dem Schlafengehen und eventuell noch einem GLP-1-Rezeptoragonisten (Zulassungsstatus beachten) kombiniert, spricht man von einer basalunterstützten Therapie (BOT). Alle Typ-2-Diabetiker, die (zusätzlich) mit Insulin therapiert werden, sind grundsätzlich einem erhöhten Hypoglykämierisiko ausgesetzt. Weitere mögliche Nebenwirkungen sind allergische Reaktionen, Insulinresistenz durch Bildung von Antikörpern gegen Insulin sowie Lipodystrophien an den Injektionsstellen [9].

## **1.4. Übersicht zur Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern in Deutschland**

### **1.4.1. Ziele und Maßnahmen**

In den letzten Jahren haben im Rahmen von Diagnostik und Therapie zahlreiche Aktivitäten stattgefunden, um die Situation von Menschen mit Typ-2-Diabetes zu verbessern. Dazu zählen zum einen neue Möglichkeiten der Behandlung und der Stoffwechselfbstkontrolle sowie Vorsorgeuntersuchungen und Regularien zur Steuerung der Versorgung mit Arzneimitteln. Zum anderen wurden Leitlinien und Elemente einer strukturierten Betreuung in den Versorgungsalltag implementiert [3].

Auch auf internationaler Ebene hat man Bemühungen angestellt, die Versorgungssituation von Diabetikern zu verbessern [3]. Am bekanntesten sind die unter der Schirmherrschaft der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Internationalen Diabetes Föderation (IDF) in der St. Vincent Deklaration formulierten Gesundheitsziele aus dem Jahr 1989. Zu diesem Zeitpunkt sind zum ersten Mal Defizite in der Diabetes-Versorgung benannt und messbare Ziele aufgestellt worden [49]. Neben Vorschlägen zur Verbesserung von Versorgungsstrukturen und -prozessen wurden auch konkrete Ziele auf Ergebnisebene formuliert: Innerhalb von fünf Jahren sollten diabetesbedingte Spätschäden um 30-50 Prozent reduziert werden [3]. Ziel war es, die Anzahl diabetesbedingter Erblindungen und die Anzahl diabetesbedingter Nierenversagen jeweils um mindestens 30 Prozent zu reduzieren und eine Reduktion diabetesbedingter Amputationen um mindestens 50 Prozent zu erreichen. Des Weiteren sollten Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen bei Frauen mit Diabetes auf das Maß von gesunden Frauen reduziert und das Auftreten koronarer Herzkrankheiten weitestgehend vermieden werden [49].

Darauf folgten in einigen Ländern vielfältige Maßnahmen und Bemühungen, koordinierte nationale Diabetesprogramme einzuführen. Auch Deutschland leitete auf nationaler Ebene unter anderem Maßnahmen zur Prävention des Diabetes ein. Zu nennen sind die im Jahr 1989 eingeführte Gesundheitsuntersuchung „Check-up 35“ und die Gesetzesinitiativen für ein Präventionsgesetz, die jedoch nach zweimaligem Anlauf 2004/ 2005 und 2007/ 2008 als gescheitert betrachtet werden können [49]. Etwa zehn Jahre nach Formulierung der Gesundheitsziele in der St. Vincent Deklaration kam der Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen in einem Gutachten zu der Einschätzung, dass die meisten Ziele trotz aller bisheriger Bemühungen entweder nicht erreicht wurden oder deren Beurteilung aufgrund einer mangelhaften Studienlage kaum vorgenommen werden kann. Nach den Recherchen des Instituts für Gesundheits- und Sozialforschung geht das Sachverständigengutachten in einem eigenständigen Abschnitt insbesondere darauf ein, dass in der Versorgung von Diabetikern zwar medizinisch/ wissenschaftlich viele Erkenntnisse zur Behandlung umfassend bekannt seien, diese bisher aber nicht in den Versorgungsalltag übertragen worden sind. Seit der St. Vincent Deklaration ist also keine Verbesserung der Versorgung eingetreten [49]. Probleme sind nach wie vor die strikte Abgrenzung von Zugehörigkeitsbereichen, Mangel an interdisziplinären und flexiblen Versorgungsstrukturen, das Abweichen von den Grundsätzen evidenzbasierter Versorgung sowie die unzureichende Berücksichtigung der speziellen Versorgungsbedürfnisse chronisch Kranker [49], [50].



Die flächendeckende Einführung der Disease-Management-Programme (DMP) für Diabetes im Jahr 2002 geht nicht zuletzt auf die im Gutachten des Sachverständigenrats genannten Mängel und die Forderung nach neuen, verbesserten Versorgungsstrukturen zurück. Über die Effizienz dieser eingeführten strukturierten Programme liegen jedoch noch keine Daten vor und insgesamt ist ein medizinischer Nutzen durch die DMP-Teilnahme bisher nicht klar erkennbar [3], [51].

Aufgrund der mangelhaften Studienlage zu den eigentlich verfolgten, patientenrelevanten Zielen und zur besseren Bewertung der Zielerreichung ist die Durchführung von Versorgungsforschungsstudien zur Morbidität und Mortalität sowie der Entwicklung von Folgeerkrankungen wünschenswert. Zudem sollten die innerhalb der DMP etablierten Maßnahmen zur Zielerreichung in einer umfassenden Bewertung überprüft und angepasst werden [49].

Somit ist und bleibt die Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern trotz internationaler und nationaler Bemühungen nach wie vor optimierungsfähig. Die Forderung nach neuen und verbesserten Versorgungsmodellen ist aktueller denn je zuvor.

#### **1.4.2. Paradigmenwechsel in der Therapie von Typ-2-Diabetikern**

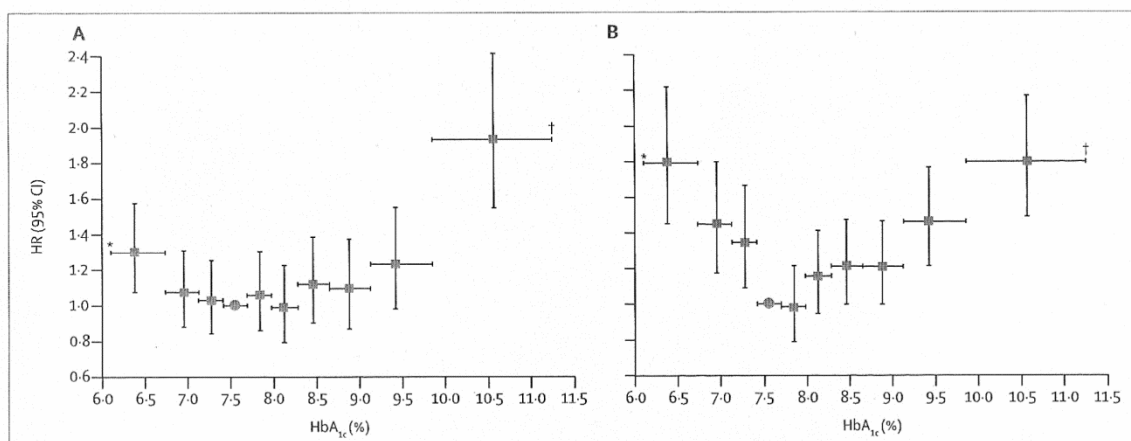
Der seit einigen Jahren zu beobachtende Paradigmenwechsel in der Diabetologie „vom glukozentrischen Weltbild zum kardiovaskulären Risikomanagement“ [52] zeigt eine weitere und entscheidende Reaktion auf die nach wie vor bestehenden Defizite in der Diabetes-Prävention und -Versorgung.

Ausschlaggebend für diesen „Sichtwechsel“ war vor allem die Publikation der Ergebnisse mehrerer großer Studien (ACCORD, ADVANCE, VADT) im Jahr 2008 [53], [54], [55]. Die klinische Relevanz von Hypoglykämien, die lange Zeit ausschließlich als akute Komplikationen galten, spielt dabei eine deutlich größere Rolle, als bisher angenommen. Die Studienergebnisse zeigen, dass das Auftreten schwerer Hypoglykämien weitaus mehr Gefahren mit sich bringt. Vor allem in der ACCORD-Studie [53] bringt man das Auftreten von medikamentös bedingten Hypoglykämien mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität in Verbindung.

Seit Jahren wird mit ähnlichen Behandlungskonzepten wie beim Typ-1-Diabetes, nämlich Korrektur erhöhter Blutzuckerwerte durch eine endogen oder exogen gesteuerte Erhöhung der Insulinspiegel, versucht, die mit dem Typ-2-Diabetes assoziierten Gefäßereignisse zu reduzieren [1]. Dieser Versuch ist fehgeschlagen, denn es gibt nach wie vor eine hohe Anzahl an Folgekomplikation und es gibt bislang keinen wissenschaftlichen Beweis in Form von prospektiven, randomisierten Studien, dass eine Blutzuckersenkung (HbA1c-Werte < 6,5%) bei Typ-2-Diabetes makroangiopathische Veränderungen verhindert [1]. Aufgrund der nachgewiesenen Senkung mikrovaskulärer Folgeschäden hat das Ziel Normoglykämie auch beim Typ-2-Diabetes nach wie vor eine hohe Priorität. Es ist mittlerweile jedoch bewiesen, dass Normoglykämie allein, gemessen am HbA1c-Wert, nicht ausreicht, kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern [1]. So konnte bereits vor Jahren in der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), die als wichtigste Langzeitstudie für Typ-2-Diabetes gilt, kein signifikanter Effekt einer normnahen HbA1c-Wert-Einstellung auf makrovaskuläre Ereignisse gefunden werden [1], [28].

In anderen Studien (VADT, UGDP), die glukozentrierte Therapieziele durch insulinotrope Antidiabetika und/ oder Insulin bei Typ-2-Diabetes untersuchten, fanden sich sogar Hinweise auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter einer solchen Therapie [1], [55], [56]. Bestätigt werden diese Hinweise durch die aktuellsten Daten der Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Studie [53]. Hier zeigt sich durch die intensive glukozentrische Therapie des Typ-2-Diabetes eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Diese Studie zeigt eindrucksvoll, dass bei bereits vorerkrankten, älteren Typ-2-Diabetikern die Normoglykämie allein nicht ausreicht, um das Auftreten weiterer Ereignisse zu verhindern. Zudem zeigt diese Studie, dass die Art und Weise der Blutzuckersenkung von großer Bedeutung ist und von einer aggressiven Blutzuckersenkung unter Kombinationstherapien mit insulinotropen Therapieformen abzusehen ist.

Studien, in denen eine aggressive HbA1c-Wert-Senkung mit rein glukozentrischen Therapieansätzen untersucht wurde, zeigten immer wieder, dass die Therapie mit insulinotropen oralen Antidiabetika und/ oder Insulin bei Menschen mit Typ-2-Diabetes zu einer unterschiedlich ausgeprägten Gewichtszunahme und zum vermehrten Auftreten schwerer Hypoglykämien führten [1]. So zeigte beispielsweise eine Studie, die im Jahr 2010 im Journal *The Lancet* publiziert wurde, dass nicht nur zu hohe HbA1c-Werte, sondern auch eine zu intensive Glukosestoffwechseleinstellung ( $\text{HbA}_{1c} < 6,5\%$ ) unter Akzeptanz schwerer Hypoglykämien mit einer erhöhten Sterblichkeit einhergeht (siehe Abbildung 12).



**Abbildung 12: Sterblichkeitsrate (HR) in Bezug auf HbA1c-Wert-Einstellung bei Patienten mit A oralen Antidiabetika und B Insulintherapie, aus [57]**

Zu niedrige und zu hohe HbA1c-Werte sind mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert. Auf Basis dieser Erkenntnisse fordern die Autoren eine HbA1c-Wert-Begrenzung nicht nur nach oben, sondern auch nach unten [57].

Der Trend geht daher in den letzten Jahren weg von rein glukozentrisch ausgerichteten Therapiekonzepten hin zu einem multimodalen und kardiovaskulären Risikomanagement. In der aktuellsten Version der Nationalen Versorgungsleitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“ [8] kommt der „Sichtwechsel“ hinsichtlich der Blutzuckereinstellung bereits zum Ausdruck: Vom starren Zielwert zum flexiblen Zielkorridor.

Unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage sollte dementsprechend das Ziel einer jeden Diabetestherapie eine patientenindividuelle Blutzuckereinstellung und das Vermeiden von Hypoglykämien sein. Die Ergebnisse der im Jahr 2008 publizierten Studien werden allerdings nicht von allen Experten gleichermaßen interpretiert. Dies wird bei einer Befragung von Ärzten aus unterschiedlichen medizinischen Fachbereichen wie der Allgemeinmedizin, Diabetologie und Angiologie im Rahmen dieser wissenschaftlichen Arbeit deutlich. Demnach sind sich die Experten nicht darüber einig, in welchen Bereichen der Versorgung genau Defizite vorhanden sind und wie man die Versorgungsqualität langfristig verbessern kann.

Pharmakotherapien, die mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko und damit mit der Erhöhung des kardiovaskulären Risikos einhergehen, sollten jedenfalls kritisch diskutiert werden. Dies gilt in erster Linie für orale insulinotrope Therapieoptionen und Insulintherapien. Im Hinblick auf das erhöhte Risiko für Gefäßereignisse bei dieser Patientengruppe sollte die Therapie grundsätzlich multimodal und kardiovaskulär ausgerichtet sein. Die aktuelle Datenlage ist ausreichend, um ein Umdenken in der bislang etablierten glukozentrischen Therapie des Typ-2-Diabetes zu rechtfertigen [1].

## **1.5. Gesetzlicher Rahmen und politische Diskussion**

Die Diabetestherapie hat einen Komplexitätsgrad erreicht, der nicht mehr durch einzelne Therapeuten oder Berufsgruppen bewältigt werden kann [58]. Hinzu kommt der demographische Wandel mit immer mehr multimorbiden, chronisch kranken Menschen. Die Versorgungsstrukturen unseres Gesundheitssystems müssen dementsprechend den Gegebenheiten angepasst und in bestimmten Bereichen auf die älter werdende Gesellschaft ausgerichtet werden.

Mit der Einführung des GKV-Versorgungsstrukturgesetzes (VStG) zum 1. Januar 2012 hat die Bundesregierung erste Maßnahmen zur Verbesserung der Versorgungsstrukturen in der gesetzlichen Krankenversicherung auf den Weg gebracht. Das Gesetz beabsichtigt eine zukunftssichere Versorgung der Patienten und eine bessere Verzahnung von Arztpraxen und Krankenhäusern sowie den erleichterten Zugang zu neuen Innovationen [59].

Diese gesetzliche Regelung stellt die Grundlage für das Schaffen neuer Strukturen und die Umsetzung innovativer regionaler Modellprojekte dar. Auch für Apotheker entstehen große Chancen, sich vermehrt aktiv in die Versorgung chronisch Kranker einzubringen und neue Versorgungsstrukturen, die auf die Bedingungen der jeweiligen Region zugeschnitten sind, mitzugestalten. Eine der wichtigsten Leistungen des Gesundheitssystems ist die wohnortnahe, bedarfsgerechte und flächendeckende medizinische Versorgung. Chronisch kranke Patienten, so auch Typ-2-Diabetiker, werden von einer besser vernetzten Versorgungsstruktur und von einer guten und flächendeckenden Versorgung in der Zukunft profitieren [59]. Allerdings zeichnet sich bereits heute in ländlichen Regionen ein Ärztemangel ab [59]. Die demographische Entwicklung führt dazu, dass immer weniger Fachkräfte zur Verfügung stehen. Es kommt zu Versorgungsdefiziten ambulant tätiger Experten aufgrund fehlender Vergütung. Der § 63 Abs. 3c SGB V eröffnet den Krankenkassen die Möglichkeit, Modellvorhaben durchzuführen, in denen ärztliche Tätigkeiten zur selbständigen Ausübung von Heilkunde auf die Angehörigen der im Kranken- und Altenpflegegesetz geregelten Berufe übertragen werden [60]. Regionale Netzwerke, die neue Versorgungsformen anbieten, könnten so zukünftig eine immer größer werdende Rolle einnehmen.

Für die Umsetzung dieser gesetzlichen Regelung ist zwischen Ärzten und Pflegebereich mehr Flexibilität, mehr Kooperation und Aufgabenverlagerung zur Entlastung der Mediziner notwendig [61].

Der im Versorgungsstrukturgesetz verankerte § 64a SGB V ermöglicht zudem der Selbstverwaltung von Kassen, Apothekern und Ärzten auf Landesebene die Durchführung eines „Modellvorhabens zur Verbesserung der Qualität und Wirtschaftlichkeit in der Arzneimittelversorgung“ [62]. Das gemeinsame Konzept der ABDA - Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) ist bereits in § 64a SGB V aufgenommen und ist für einen Zeitraum von bis zu drei Jahren vereinbart worden [63]. Das Konzept besteht im Wesentlichen aus drei Bestandteilen: Dem Medikationskatalog, der Wirkstoffverordnung und dem Medikationsmanagement. Ärzte verordnen demnach Wirkstoff, Stärke, Menge und Darreichungsform. Grundlage für Verordnungen ist ein Medikationskatalog auf Wirkstoffbasis, der eine leitliniengerechte Versorgung sicherstellt [63].

Das Medikationsmanagement richtet sich an chronisch kranke Patienten, die mindestens fünf systemisch wirkende Arzneimittel dauerhaft einnehmen. Durch die Erstellung und regelmäßige Aktualisierung eines von Arzt und Apotheker gemeinsam erstellten Medikationsplans lassen sich Arzneimittelrisiken besser vermeiden [63]. Hohe Kosten, die durch Krankenhauseinweisungen aufgrund arzneimittelbezogener Probleme entstehen, könnten so vermieden werden [63].

In vielen Fällen des Versorgungsalltags entsteht der Eindruck, dass zwar gute und taugliche Arzneimittel zum Einsatz kommen, der Prozess, in dem sie eingesetzt werden, jedoch als insuffizient bezeichnet werden kann. Arzneimittelbezogene Probleme sind dabei ein Aspekt. Es ist daher sinnvoll, den Apotheker als Arzneimittelfachmann in die neuen Strukturen der Patientenversorgung aktiv miteinzubinden. Es gibt bereits eine Kommission der Deutschen Diabetes Gesellschaft und der Bundesapothekerkammer, die die interdisziplinäre, multiprofessionelle Zusammenarbeit fördert. Das Ziel der EADV (Einbindung der Apotheker in die Diabetiker-Versorgung) ist die Einbindung von Apothekern in die Betreuung von Menschen mit Diabetes [58]. Therapietreue und Arzneimitteltherapiesicherheit sollen mit der Durchführung eines Medikationsmanagements verbessert werden [58].

Ein Medikationsassessment als Teil des -managements dient dazu, einen ersten Eindruck von der aktuellen Versorgungssituation und möglichen Schwachstellen zu gewinnen. Die Identifizierung von „Problempatienten“ und das Übergehen zum Case Management in Absprache mit dem behandelnden Arzt, sind erste Maßnahmen, die der Apotheker als Beitrag zur Versorgungsoptimierung einleiten kann.

Der gesetzliche Rahmen und die Möglichkeiten zur Veränderung sind gegeben. Apotheker haben nun die Möglichkeit, die Chance zu nutzen und sich zukünftig aktiv in die Patientenbetreuung mit einzubringen.

## 1.6. Begleit- und Folgeerkrankungen

Menschen mit Typ-2-Diabetes haben häufig begleitend weitere Erkrankungen (Multimorbidität). Typisch ist die Kombination aus Adipositas, Hypertonie, Hyper-/ Dyslipidämie und Störungen des Glukosestoffwechsels in Verbindung mit einer Insulinresistenz (das sogenannte „metabolische Syndrom“) [12]. Nach Angaben der Deutschen Diabetesstiftung leiden 75 Prozent aller Diabetiker auch an Hypertonie.

In den letzten Jahren ist jedoch besonders das hohe kardiovaskuläre Risiko bei dieser Patientengruppe in den Fokus gerückt. Etwa 80 Prozent aller Todesfälle bei Typ-2-Diabetikern sind kardiovaskulär bedingt. Diese Zahl wirkt besonders bedrohlich vor dem Hintergrund, dass bereits zum Zeitpunkt der Diagnose des Typ-2-Diabetes bei nahezu der Hälfte aller Patienten makrovaskuläre Schäden nachweisbar sind [64].

Aufgrund der Ergebnisse großer Studien kann heute als gesichert gelten, dass eine gute Blutzuckereinstellung das Risiko des Auftretens diabetesbezogener mikroangiopathischer Spätschäden (Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie) beziehungsweise deren Progression erheblich reduziert, insbesondere beim Typ-1-Diabetes (30-50 Prozent Reduktion von Spätschäden bei Typ-1-Diabetes in der Diabetes Control and Complication Trial Studie) [3], [65]. Anders sieht das Bild bei Erkrankungen der großen Blutgefäße aus (Makroangiopathien). In der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) konnte bei neu entdecktem Typ-2-Diabetes weder durch eine intensive Therapie mit oralen blutzuckersenkenden Medikamenten, noch mit Insulin eine signifikante Risikoreduktion erzielt werden [3], [28].

Durch eine Blutdrucksenkung konnte allerdings eine signifikante Reduktion von mikro- und makrovaskulären Folgeerkrankungen erreicht werden [66]. Aus diesem Grund scheint die Behandlung der arteriellen Hypertonie, die beim Typ-2-Diabetes häufig als Begleiterkrankung auftritt, von hoher Relevanz für die Prävention. Es ist daher ratsam, weniger auf die antihyperglykämische Therapie zu fokussieren und zusätzlich die weiteren Komorbiditäten und kardiovaskulären Risikofaktoren zu behandeln [67].

Bei den Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus Typ 2 unterscheidet man mikro- und makrovaskuläre Folgeschäden. Zu den mikrovaskulären Folgeschäden zählen Retino-, Nephro- und Neuropathien sowie kognitive Beeinträchtigungen und die erektile Dysfunktion. Kardio- und cerebrovaskuläre Schäden betreffen die großen Gefäße und werden dementsprechend als makrovaskulär bezeichnet [68].

### Makroangiopathien

Die Makroangiopathie (vor allem kardiovaskuläre Krankheiten) ist die Hauptursache für die erhöhte Sterblichkeit von Frauen und Männern mit Diabetes [3]. Bei diabetischen Makroangiopathien treten arteriosklerotische Erscheinungen an den Gefäßen deutlich stärker, früher und häufiger auf als bei Nichtdiabetikern. Typische Erkrankungen, die daraus entstehen sind Herzinfarkte, periphere arterielle Verschlusskrankheiten (pAVK) oder Schlaganfälle.

Das Risiko einer koronaren Herzkrankheit ist bei Personen mit Diabetes zwei-bis vierfach höher als bei nichtdiabetischen Personen. Auch das Risiko, einen Schlaganfall (Apoplex) zu erleiden, ist bei Diabetikern gegenüber nicht an Diabetes erkrankten Personen bis zu vier Mal so hoch [3], [69]. In einer Metaanalyse von Studien, in welchen international insgesamt fast eine halbe Million Personen über einen Zeitraum von 4 bis 30 Jahren beobachtet wurden, war das relative Risiko, an einem Herzinfarkt zu sterben, für Männer mit Diabetes 2,2-fach und für Frauen mit Diabetes 3,7-fach so hoch wie für Nichtdiabetiker [70], [71].

Eine Publikation von Haffner et al. aus dem Jahre 1998 fand sehr viel Beachtung und gehört seitdem zu den meist zitierten Arbeiten in der diabetologischen Literatur [72]. Im Rahmen dieser Arbeit wurden Daten aus Finnland analysiert, die im Zeitraum von 1982 bis 1990 erhoben wurden. Es stellte sich heraus, dass Diabetiker ohne Herzinfarkt ein kardiovaskuläres Risiko hatten wie Nichtdiabetiker nach einem Myokardinfarkt. Diese Behauptung fand Eingang in viele Leitlinien und wird bis heute häufig als gültige Lehrmeinung verstanden. Inzwischen ist jedoch klar, dass dieser Befund nur in zwei Studien reproduziert werden konnte [73]. Demzufolge ist für die meisten Populationen Haffners Aussage nicht haltbar und das kardiovaskuläre Risiko für Diabetiker ohne Herzinfarkt deutlich niedriger als für Nichtdiabetiker mit Herzinfarkt [70].

Wichtig ist in diesem Zusammenhang auch die vergleichende Bewertung, inwieweit die intensive Blutzuckereinstellung, die antihypertensive und die antihyperlipidämische Therapie kardiovaskuläre Endpunkte reduzieren können [70]. Eine auf aktuellen Metaanalysen basierende Studie von Yudkin et al. zeigt, dass sowohl die Cholesterin- als auch die Blutdrucksenkung deutlich effektiver kardiale Ereignisse reduzieren als die HbA1c-Senkung [74]. Diese Ergebnisse belegen klar die Priorität der Behandlung des erhöhten Blutdrucks und der Hyperlipidämie, wenn das Ziel die Vermeidung kardialer Ereignisse bei Patienten mit Typ-2-Diabetes ist. Die Blutzuckersenkung spielt für das Risiko makroangiopathischer Ereignisse eine geringere Rolle als bei den mikroangiopathischen Schäden. Das belegen auch klar die Ergebnisse der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) [75].

Natürlich hat eine über Jahre schlechte Stoffwechseleinstellung auch Einfluss auf makrovaskuläre Veränderungen. Nach derzeitigem Kenntnisstand werden bei erhöhten Blutzuckerspiegeln an verschiedenen Stellen des Körpers Proteine glykosyliert, wodurch diese ihre Struktur verändern und ihre Funktionalität ganz oder teilweise einbüßen. Durch diese Veränderungen (Advanced Glycation Endproducts, AGE) an den großen Blutgefäßen kann sich eine Atherosklerose entwickeln [67]. Die Folge kann die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit (KHK) mit einem erhöhten Risiko für Herzinfarkte sein [67].

Allerdings kann eine zu intensive Blutzuckersenkung mit schweren Hypoglykämien ebenfalls Stress für das Herz bedeuten und zur Entstehung kardiovaskulärer Ereignisse beitragen [67]. Die vermehrte Ausschüttung von Catecholaminen, Corticotropin und Cortisol bei einer Hypoglykämie können dazu führen, dass die Kontraktilität des Herzens und das Herzminutenvolumen zunehmen und der Sauerstoffbedarf der Herzmuskulatur ansteigt [67]. In großen Studien macht man deshalb das Auftreten schwerer Hypoglykämien für die kardiovaskulären Todesfälle verantwortlich [53], [54].

## Diabetische Retinopathie und Makulopathie

Die häufigste mikrovaskuläre Spätfolge bei Diabetes mellitus ist die diabetische Retinopathie beziehungsweise Makulopathie. Bis zu 80 Prozent der Typ-2-Diabetiker sind davon betroffen. Bei der diabetischen Retinopathie äußert sich die Netzhautschädigung durch Mikroaneurysmen (Ausstülpungen der kleinen Gefäße) und kapillare Gefäßverschlüsse. In der Folge kann es zu Blutungen oder einer Netzhautablösung und damit zur Erblindung kommen. Neben der Netzhaut (Retina) kann auch die Makula mit Ödemen, Blutungen und einem Untergang des Kapillarnetzes betroffen sein. Mikrovaskuläre Veränderungen am Auge nimmt man durch plötzliche Verschlechterung der Sehfähigkeit wahr. Ein entsprechend vorangeschrittenes Stadium ist dann bereits erreicht. Um solche Folgeerkrankungen frühzeitig zu erkennen und die Sehfähigkeit erhalten zu können, sollte jährlich eine Augenuntersuchung durchgeführt werden [12].

## Diabetische Nephropathie

Als weitere mikrovaskuläre Folgeerkrankung des Diabetes mellitus ist die Nephropathie zu nennen, deren Entwicklung in mehreren Stufen verläuft. Im Anfangsstadium einer Nierenschädigung ist lediglich eine vermehrte Albuminausscheidung festzustellen, während im weiteren Verlauf die glomeruläre Filtrationsleistung deutlich abnimmt. Ein Screening auf eine diabetische Nephropathie sollte einmal jährlich durch eine Urinuntersuchung auf Albumin durchgeführt werden. In der aktuellen Leitlinie (NVL Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter) wird ebenfalls die Berechnung der Clearance empfohlen, da manche Nephropathieformen auch ohne erhöhte Albuminausscheidung vorkommen. Eine gute Blutzuckereinstellung, Senkung von erhöhten Blutdruckwerten, Einstellen des Rauchens sowie eine Beschränkung der Proteinzufuhr (auf 0,8-1,0 g/Kg Körpergewicht) können das Fortschreiten der Nephropathie deutlich verzögern.

Da Patienten mit diabetischer Nephropathie auch ein deutlich erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen haben, sollten weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren entsprechend behandelt werden. Zu den Standardtherapeutika zählen ACE-Hemmer beziehungsweise AT<sub>1</sub>-Antagonisten, gegebenenfalls auch in Kombination mit Diuretika. Zusätzlich kann der Patient mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (z.B. ASS 100mg) und einem Lipidsenker behandelt werden, um kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern [12].

Wird bei einem Diabetiker eine Nephropathie diagnostiziert, sollte zudem die antidiabetische Medikation entsprechend angepasst werden. Metformin ist bei einer eingeschränkten Nierenfunktion kontraindiziert, für die meisten Sulfonylharnstoffe, Repaglinid und Insulin muss eine Dosisanpassung erfolgen. Glucosidasehemmer und Nateglinid werden aufgrund fehlender Erfahrungen bei diabetischer Nephropathie nicht empfohlen [12].

Bei einer weit fortgeschrittenen diabetischen Nephropathie wird zur Aufrechterhaltung der Ausscheidungsfunktion eine Dialyse begonnen. Die diabetische Nephropathie ist in den letzten Jahren zur wichtigsten Ursache für eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz geworden, von der deutschlandweit etwa 20.000 Diabetiker betroffen sind [12].

## **Diabetische Neuropathie**

Die Kurzfassung der NVL „Therapie des Typ-2-Diabetes“ empfiehlt bei Diabetikern ebenfalls regelmäßige Screenings auf eine diabetische Neuropathie (siehe NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter) durchzuführen [8].

Neuropathien findet man bei 60-90 Prozent der Diabetiker. Besonders häufig tritt eine periphere Polyneuropathie auf, die sich vorwiegend in Symptomen wie Taubheitsgefühl, Missempfindungen wie Kribbeln beziehungsweise nächtlichen Wadenkrämpfen äußert. Motorische Störungen wie Muskelschwäche oder Lähmungen sowie Neuropathien des vegetativen Nervensystems sind seltener [12]. Eine besonders häufige Spätkomplikation ist der diabetische Fuß. Kleine Verletzungen durch unprofessionelle Fußpflege oder schlecht sitzende Schuhe heilen bei Diabetikern schlecht ab. Ursache sind einerseits Durchblutungsstörungen (z.B. bedingt durch eine pAVK), andererseits Wundheilungsstörungen, bedingt durch einen erhöhten Blutglukosespiegel. Als Folgen nennt die Autorin Wundinfektionen, die sich bis hin zu Geschwüren oder Gangränen entwickeln können.

Begünstigt wird dieser Prozess durch eine periphere Neuropathie, da die Betroffenen schmerzunempfindlicher sind und Wunden oder kleine Verletzungen spät bemerken. Man geht davon aus, dass ca. 5-10 Prozent aller Diabetiker, die älter als 50 Jahre sind, solche Veränderungen an den Füßen aufweisen. Das diabetische Fußsyndrom ist nach Angaben der Autorin für etwa 30.000 Amputationen pro Jahr verantwortlich [12].

### **1.6.1. Relevante Interaktionen**

Häufig ist zur Behandlung des Typ-2-Diabetes eine Kombination verschiedener Antidiabetika erforderlich. Zudem sind viele Typ-2-Diabetiker mit weiteren chronischen Komorbiditäten, die ebenfalls medikamentös therapiert werden müssen, behaftet [76]. Mögliche theoretische Interaktionen können zwar in der Praxis ohne Folgen bleiben, sollten jedoch grundsätzlich vom Apotheker berücksichtigt und auf ihre Praxisrelevanz überprüft werden. Interaktionen, die den Blutzuckerspiegel direkt beeinflussen, zählen zu den pharmakodynamischen Wechselwirkungen. Es gibt Wechselwirkungen, die zu Hyper- oder Hypoglykämien führen können [76]. Dem Apotheker kommt somit eine wichtige und verantwortungsvolle Aufgabe zu, da er das Präparat an den Kunden abgibt und diesen entsprechend informieren muss.

## **Glukokortikoide**

Durch die Einnahme von Glukokortikoiden kann die Blutglukose-Konzentration dosisabhängig über mehrere Mechanismen erhöht werden. Die Glukoneogenese wird stimuliert, die Insulin-Empfindlichkeit der Gewebe und die Glukosetoleranz werden vermindert. Aufgrund dieser Wirkung können Glukokortikoide einen latenten Diabetes in einen manifesten Diabetes überführen bzw. einen Steroiddiabetes auslösen [76], [77]. Die blutzuckererhöhende Wirkung der einzelnen Glukokortikoide ist unterschiedlich ausgeprägt. Am stärksten ausgeprägt scheint sie bei Prednison/ Prednisolon sowie bei Methylprednisolon zu sein. Bei längerer Einnahme können allerdings alle Glukokortikoide die Blutglukose-Konzentration erhöhen.



So ist bei bis zu 14% der Patienten, die systemische Glukokortikoide über mehrere Wochen einnehmen, mit einem hyperglykämischen Effekt zu rechnen und die Inzidenz ist erhöht, je länger Glukokortikoide eingenommen werden [76], [78]. Insbesondere bei Diabetespatienten sollten die Blutzuckerspiegel daher zu Beginn und bei Beendigung einer Therapie mit systemischen Glukokortikoiden über mehrere Wochen besonders sorgfältig überwacht werden. Ob ein Monitoring und eine Dosisanpassung bei kurzfristiger Gabe von Glukokortikoiden notwendig sind, ist zu klären. Nach dem Absetzen der Glukokortikoide ist der Effekt auf den Blutzuckerspiegel in der Regel reversibel [76].

### **Thiazide**

Im Verlauf einer mehrmonatigen bis mehrjährigen Behandlung können Thiazid-Diuretika dosisabhängig zu erhöhten Blutzuckerspiegeln führen und somit die Wirkung von Antidiabetika verringern [76], [79]. Möglicherweise steht die verminderte Glukosetoleranz mit der Hypokaliämie durch die kaliuretisch wirksamen Diuretika in Zusammenhang. Durch die Hypokaliämie kann es zur Verminderung der Glukoseutilisation, der Insulinsekretion sowie der Wirksamkeit des Insulins kommen. Bei Dosierungen von 12,5-25 mg/d, wie in der Hypertoniebehandlung üblich, ist allerdings mit erhöhten Blutzuckerspiegeln selten zu rechnen. In seltenen Fällen kann eine Dosiserhöhung der Antidiabetika notwendig sein [76].

### **Betablocker**

Eine physiologische Reaktion auf niedrige Blutglukose-Konzentrationen ist die Mobilisation von Glukose aus der Leber durch Freisetzung von Adrenalin. Insbesondere nicht kardioselektive Betablocker verhindern diese Freisetzung, wodurch es zum verzögerten Wiederanstieg der Blutzuckerspiegel und zu einer schweren Hypoglykämie kommen kann. Auch eine Verstärkung und Verlängerung einer durch Insulin oder orale Antidiabetika ausgelöste Hypoglykämie ist durch den gleichzeitigen Einsatz eines nicht selektiven Betablockers möglich. Zudem können durch die Blockade der Betarezeptoren adrenerg katecholaminvermittelte Symptome wie Zittern, Herzklopfen, Unruhe sowie Kopfschmerzen maskiert werden. Das cholinerge acetylcholinvermittelte Symptom Schwitzen tritt dagegen meist verstärkt auf [76].

Bei Propranolol und möglicherweise bei anderen nicht kardioselektiven Betablockern ist das Interaktionsrisiko am höchsten, bei kardioselektiven Betablockern am niedrigsten. Interaktionen mit Betablockern scheinen bei Insulinen stärker ausgeprägt zu sein als bei Sulfonylharnstoffen [76]. Mögliche Wechselwirkungen zwischen Insulin bzw. Antidiabetika und Betablockern sind sehr gut untersucht. Die gleichzeitige Anwendung dieser Substanzen kann ohne Folgen bleiben, ist aber nicht risikolos. Schwere Hypoglykämien sind selten. Bei Diabetikern sollten jedoch aufgrund der Gefahr einer verstärkten und verlängerten Hypoglykämie kardioselektive Betablocker bevorzugt werden [76].

### **ACE-Hemmer**

Aufgrund ihrer kardio- und renoprotektiven Wirkung haben ACE-Hemmer eine spezielle Indikation bei Diabetikern mit Herzinsuffizienz und Mikroalbuminurie.

Sie können dabei den blutzuckersenkenden Effekt der Antidiabetika, insbesondere zu Beginn einer gleichzeitigen Behandlung, verstärken. Als Mechanismus wird eine erhöhte Insulinempfindlichkeit unter ACE-Hemmern diskutiert [76].

Auch wenn der Nutzen der ACE-Hemmer gegenüber dem leicht erhöhten Hypoglykämierisiko eindeutig überwiegt, sollte der Patient über die Warnsymptome einer Hypoglykämie informiert werden [76].

### **Salicylate**

Der Einfluss der Salicylate auf den Kohlenhydratstoffwechsel ist sehr komplex und nicht abschließend geklärt. Vermutlich sind eine direkte Hemmung der Lipolyse sowie eine erhöhte Glukosetoleranz und eine verstärkte Freisetzung von Insulin für die Blutzuckersenkung verantwortlich. Eine klinisch relevante Blutzuckersenkung kann allerdings erst nach Dosen von 2-3g/ d auftreten [76]. Daher ist die Einnahme niedrig dosierter Salicylate wie beispielsweise von Acetylsalicylsäure zur Thrombozytenaggregationshemmung bei Patienten mit Diabetes unproblematisch [76].

### **Fibrate**

Fibrate wie zum Beispiel Fenofibrat (Lipidil® und andere) können anscheinend über mehrere Mechanismen die Wirkung von Sulfonylharnstoffen verstärken. Dabei wird die Hemmung des oxidativen Metabolismus und der renalen Ausscheidung der Sulfonylharnstoffe sowie die Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung diskutiert. Die Interaktion ist zwar gut dokumentiert, führt aber nur in seltenen Fällen zu akuten Hypoglykämien. Der Patient sollte zu Beginn der Therapie über das seltene Auftreten und die Symptome einer Hypoglykämie informiert werden, zudem sollte der Blutglukosespiegel regelmäßig überwacht werden [80].

### **Schilddrüsenhormone**

Schilddrüsenhormone steuern das Wachstum und kontrollieren das Nerven- und Muskelsystem sowie den Herzrhythmus. Das Zusammenspiel dieser Hormone ist jedoch leicht zu stören, so dass es im Laufe des Lebens häufig zu Entgleisungen kommt. Die Schilddrüse beeinflusst den Stoffwechsel erheblich. So ist bei Diabetikern mit einer Schilddrüsenunterfunktion insbesondere darauf zu achten, dass ggf. eine Dosisanpassung der antidiabetischen Medikation erfolgt. Durch den niedrigeren Insulinbedarf bei diesen Patienten steigt das Hypoglykämierisiko [81].

### **Antibiotika**

Die gleichzeitige Therapie mit bestimmten Antibiotika und Sulfonylharnstoffen kann zu Hypoglykämien führen. Möglicherweise hemmt das Antibiotikum den enzymatischen Abbau des Antidiabetikums [82].

Idealerweise ist bekannt, wie häufig eine Interaktion tatsächlich in der Praxis auftritt, welchen Einfluss verschiedene Risikofaktoren haben und durch welche alternativen Arzneimittel eine Risikoreduktion erzielt werden kann. Leider ist es jedoch so, dass für die überwiegende Anzahl an Interaktionen epidemiologische Informationen fehlen und viele Informationen nur auf Fallberichten und/ oder pharmakokinetischen Untersuchungen bei Gesunden basieren [76].

Wissenschaftler aus Taiwan haben in einer retrospektiven Kohortenstudie untersucht, welchen Einfluss Fluorchinolone (Levofloxacin, Ciprofloxacin oder Moxifloxacin), Makrolide (Clarithromycin oder Azithromycin) oder ein Cephalosporin der zweiten Generation (Cefuroxim, Cefaclor oder Cefprozil) bei Patienten mit Diabetes haben [83]. Es zeigte sich, dass alle untersuchten Antibiotikaklassen das Hypoglykämierisiko erhöhen. Mit 10,0 Fällen pro 1000 Patienten ging von Moxifloxacin jedoch die höchste Gefahr aus. Dementsprechend ist empfehlenswert, Antibiotika und insbesondere Fluorchinolone mit Vorsicht bei Diabetikern einzusetzen.

## **1.7. Fragestellung**

Inwieweit und mit welchen Methoden kann der Apotheker als Versorgungsmanager die Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern positiv beeinflussen?

## **2. Aufgaben und Ziele**

Die Versorgungsforschung stellt eine wichtige Voraussetzung für die Verbesserung der Versorgung und Etablierung von effektiven und effizienten Qualitätssicherungsmaßnahmen dar [4].

Im Rahmen dieser Arbeit wird, erstmals durch einen Apotheker, der Versorgungsalltag von Typ-2-Diabetikern strukturiert analysiert, um Schwachstellen und Versorgungslücken zu identifizieren und anschließend einen Lösungsansatz für eine verbesserte Prävention, Versorgung und Forschung zu entwickeln. Der Apotheker als Arzneimittelfachmann bezieht sich dabei auf die aktuellsten Erkenntnisse evidenzbasierter Studien und nutzt das Datenassessment und die Patientenbefragung im Rahmen der öffentlichen Apotheke, um Zusammenhänge zwischen Medikation und Outcomes herzustellen.

Eine Aufgabe im Rahmen dieser Arbeit ist die Entwicklung der richtigen Vorgehensweise für ein praxistaugliches Medikationsassessment. Damit sollen der Anteil verbesserungsfähiger Therapien festgelegt und ein patientenindividuelles „best practice“ Modell erarbeitet werden.

Zudem soll der Nutzen des Apothekers, auch aus ökonomischer Sicht, dargestellt werden. Langfristiges Ziel ist eine transparente nationale Datenbasis, um Ziel- und Steuerungsparameter zu optimieren, regelmäßig zu überprüfen und weiterzuentwickeln. Risikopatienten sollen so rechtzeitig erkannt und individuell „gemanaged“ werden. Auch die (medikamentöse) Therapie soll dadurch besser an die Bedürfnisse und Lebensführung des individuellen Patienten angepasst werden. Bei der Darstellung von Therapiedaten unter Alltagsbedingungen kann der Apotheker als Versorgungsmanager eine wichtige Rolle übernehmen und gemeinsam mit Patient und Arzt sektorenübergreifend die Versorgungssituation verbessern.

Dabei wird schrittweise wie folgt vorgegangen:

Typ-2-Diabetiker werden, sowohl nach ihren demographischen Daten wie Alter und Geschlecht, als auch nach ihrer antidiabetischen Medikation in unterschiedliche Gruppen eingeteilt und nach bestimmten Kriterien verschiedenen Bewertungen unterzogen. Das Medikationsassessment wird als Instrument zur Entwicklung einer suffizienten Vorgehensweise und zur Identifikation gefäßgefährdeter Patienten genutzt. Die Ergebnisse der Patienten- und Medikationsanalyse werden dann mit den Empfehlungen der Leitlinie verglichen. Dabei wird die Möglichkeit, leitliniengerechte Therapien zu identifizieren, überprüft.

Durch die Analyse der verschreibungspflichtigen Begleitmedikation können mögliche Schwachstellen in Form von relevanten Interaktionen erkannt und durch Rückschlüsse auf die vorhandenen Komorbiditäten das kardiovaskuläre Risiko eingeschätzt werden. Eine zusätzliche Patientenbefragung gibt Aufschlüsse über den Zusammenhang zwischen Therapieform und Komplikationsrate.

Zur Darstellung der gesamten Arzneimittelkosten eines Typ-2-Diabetikers wird im Rahmen dieser Arbeit zudem eine Kostenanalyse durchgeführt. In welcher Höhe Kosteneinsparungen durch den strukturierten bzw. gezielten Einsatz antidiabetischer Therapieformen möglich wären, wird anhand der Darstellung des möglichen Einsparpotentials gezeigt. Abschließend gibt ein Lösungsansatz zur langfristigen Verbesserung der Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern Aufschluss über die Dimension des Einsatzes des Apothekers.

### **2.1. These**

Der Apotheker kann mittels Medikationsassessment Versorgungslücken und Hochrisikopatienten identifizieren und damit langfristig einen positiven Beitrag zur Verbesserung der Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern leisten.

### **2.2. Einleitende Literaturrecherche**

Zur Bewertung der Studienlage und zur Überprüfung, ob ein vergleichbares Modell der Patientenversorgung bereits existiert, wurde zu Beginn eine umfangreiche Literaturrecherche durchgeführt. Als Recherchebasis dienten dabei die im medizinischen Kontext gängigen Datenbanken:

- LIDIA
- Biosis
- Current Contents
- Embase
- Medline
- Pascal
- SciSearch

Aufgrund des breiten, in der Hypothese formulierten Ansatzes, wurde zunächst entsprechend weit gefächert recherchiert und im Anschluss die Ergebnisse hinsichtlich Relevanz gesichtet. Dabei wurde die nachfolgend beschriebene Suchstrategie verfolgt:

### **1. Suchdurchlauf:**

Schlagwörter (deutsch/ englisch):

- a) Notwendige Begriffe:
  - Diabetes Typ 2 / diabetes type 2
  - Versorgung / care
  - HbA<sub>1c</sub> / HbA<sub>1c</sub> oder A<sub>1c</sub>
  - Schulung / education
  
- b) Alternativbegriffe (mindestens einer der jeweiligen Begriffspaare muss vorkommen)
  - Selbstmanagement / selfmanagement oder Coaching / coaching
  - Disease Management / disease management oder Case management / case management
  - Blutzuckerselbstmessung / blood glucose monitoring oder BZSM / SMBG

### **2. Suchdurchlauf:**

In einem zweiten Schritt wurde speziell nach Ansätzen gesucht, die sich auf eine zur rein ärztlichen Behandlung komplementäre Versorgung durch Apotheken beziehen. Hier wurden die verknüpften Suchbegriffe „Apotheke“ bzw. „pharmacy led“ und „Diabetes“ genutzt.

### **Ergebnis:**

Die Recherchen nach dem 1. und 2. Suchdurchlauf ergaben insgesamt 53 relevante Ergebnisse. Gesondert berücksichtigt wurden 6 relevante Ergebnisse der AG von Frau Professor Dr. Ines Krass, Sydney, Australien.

Die Auswertungen der Arbeiten zeigt, dass zwar eine Vielzahl von Publikationen zu den einzelnen, hier betrachteten Teilaspekten der Diabetesversorgung existieren, dagegen konnte jedoch keine Studie identifiziert werden, die sämtliche in der Hypothese als relevant erachteten Aspekte ganzheitlich zusammenführt und evaluiert.

Nämlich:

- Strukturierter Messansatz
- Individuelles Patientencoaching
- Outcome
- Kosten-Nutzen
- Deutsch

Wie die Auswahl der Suchbegriffe zeigt, wurde zu Beginn dieser Arbeit ein Ansatz verfolgt, der ein patientenindividuelles Coaching in der Apotheke miteinschließt. Im weiteren Verlauf wurde diese Idee allerdings wieder verworfen und durch eine Patientenbefragung ersetzt. Eine Patientenbefragung zur Erfassung relevanter Outcomes erschien im Rahmen des umfassenden Medikationsassessments sinnvoller.

### **Google Recherche**

Abschließend wurde die Suche über die Suchmaschine „Google“ auf das Internet ausgedehnt, um nicht nur in „peer reviewed journals“ publizierte Studien, sondern auch Ergebnisse kleinerer, lokaler Versorgungsstudien zu erfassen.

Es wurde wie im Folgenden beschrieben vorgegangen:

#### **1. Suchdurchlauf**

Verwendete Schlagwörter:

- Diabetes Typ 2
- Versorgung
- HbA1c
- Schulung

Anzahl der Ergebnisse: 14.000

#### **2. Suchdurchlauf**

Folgende Schlagwörter wurden ergänzt:

- Coaching
- Selbstmanagement

Anzahl der verbleibenden Ergebnisse: 117

#### **3. Suchdurchlauf**

Weiter ergänzte Schlagwörter:

- Apotheke
- Blutzuckermessung

Anzahl der verbleibenden Ergebnisse: 55

#### **4. Suchdurchlauf**

Weiter ergänztes Schlagwort:

- Kosten Nutzen

Anzahl der Ergebnisse: 8

Die Auswertung der 8 verbleibenden Arbeiten konnte ebenfalls keine Studie identifizieren, die sämtliche, in der Hypothese als relevant erachteten, Aspekte ganzheitlich zusammenführt und evaluiert.

## 2.3. Thematischer Schwerpunkt

### 2.3.1. Kardiovaskuläre Erkrankungen

Als kardiovaskuläre Erkrankungen werden Krankheitsbilder unterschiedlicher Ursache mit Beteiligung des Herzens und weiterer Gefäße verstanden [84].

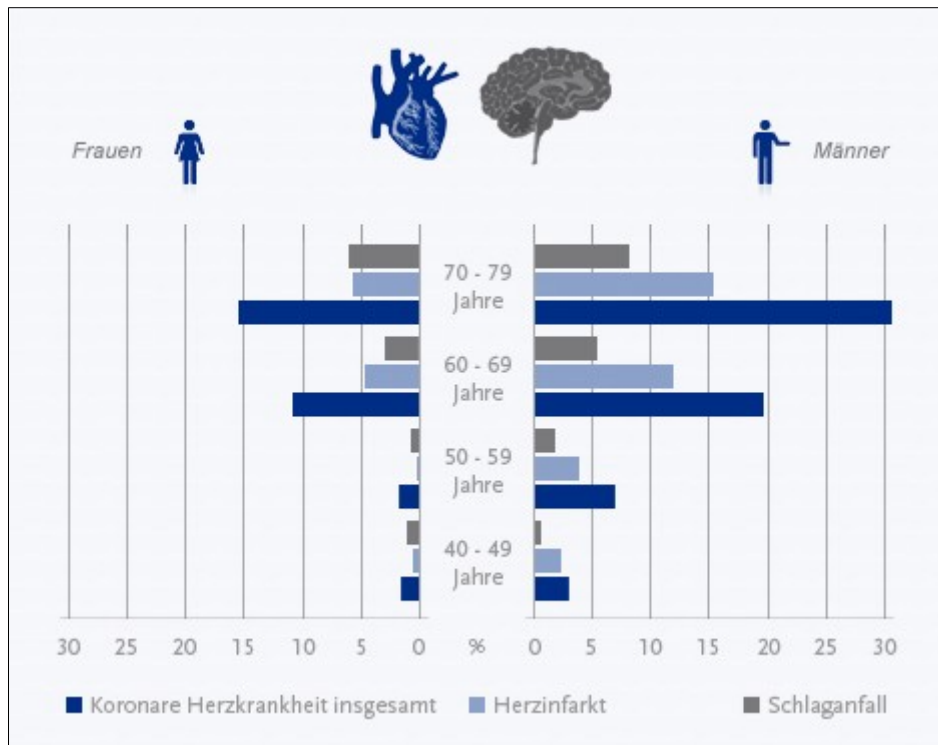
Typische Krankheitsbilder sind Angina Pectoris, Myokardinfarkt, Herzarrhythmien, Herzinsuffizienz, Schlaganfall und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). Die wichtigsten Formen der kardiovaskulären Erkrankungen werden in der internationalen statistischen Klassifikation zur Verschlüsselung von Diagnosen in der ambulanten und stationären Versorgung in Deutschland (ICD-10) unter „ischämischen Herzkrankheiten“ (I20-25), „Herzinsuffizienz“ (I50), „zerebrovaskulären Krankheiten“ (I60-69) und „Krankheiten der Arterien, Arteriolen und Kapillaren“ (I70-79) geführt [84], [85].

Unsere heutige Gesellschaft ist geprägt von der hohen Morbidität und Mortalität kardiovaskulärer Erkrankungen. Sie sind die häufigste Todesursache in Deutschland und verursachen insgesamt etwa 40 Prozent aller Sterbefälle. Zudem sind sie mit vielen patientenindividuellen Krankheitsfolgen verbunden und stehen mit hohen Kosten in Verbindung [86]. Dementsprechend haben diese Krankheitsbilder eine enorme epidemiologische Bedeutung, wobei vor allem die ischämischen Herzkrankheiten, die Herzinsuffizienz und die zerebrovaskulären Krankheiten von hoher Relevanz sind [84]. Betroffen sind insbesondere ältere Menschen, allerdings manifestieren sich Störungen des Herz-Kreislauf-Systems bereits in jüngeren Jahren (im Alter unter 50 Jahren).

Angeichts der steigenden Lebenserwartung sowie der wachsenden Anzahl chronischer Herzerkrankungen ist auch weiterhin mit einer weiteren Zunahme, insbesondere der Morbidität, zu rechnen [87]. In der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS) des Robert-Koch-Instituts wurde unter anderem auch die Häufigkeit von Schlaganfällen und Herzinfarkten erfasst. Die Analyse ergab, dass in Deutschland etwa 2,5% der Frauen und 7% der Männer im Alter von 40 bis 79 Jahren einen Herzinfarkt überlebt haben. In dieser Altersgruppe erlitten bereits 2,5% der Frauen und 3,3% der Männer schon einmal einen Schlaganfall [88].

Die Lebenszeitprävalenz der Koronaren Herzkrankheit (KHK) liegt in der Altersgruppe von 40 bis 79 Jahren mit 9,3% deutlich höher als die des ärztlich diagnostizierten Herzinfarktes mit 4,7% (siehe Abbildung 12).

Insgesamt lässt sich bei den kardiovaskulären Erkrankungen ein Anstieg der Prävalenz mit zunehmendem Alter beobachten. Hierbei weisen Frauen eine deutlich niedrigere Prävalenz auf als Männer [88]. In den letzten 20 Jahren ist allerdings zu beobachten, dass die Inzidenz der kardiovaskulären Krankheiten rückläufig ist und dass vor allem der akute Infarkt schneller und besser behandelt und damit eher überlebt wird [88], [89].



**Abbildung 13: Kardiovaskuläre Erkrankungen bei Männern und Frauen - Anteile an der gleichaltrigen Bevölkerung,**  
 Quelle: Robert-Koch-Institut 2013, Studie DEGS1, Erhebung 2008-2011, aus [86]

Epidemiologische Daten zeigen, dass zwei von drei Patienten mit chronischer Herzkrankheit Störungen im Glukosestoffwechsel aufweisen [90]. Bei Manifestation eines Gefäßereignisses (Myokardinfarkt) ist nach den aktuellen Daten des SWEETHEART-Registers bereits bei 32,9% der Patienten ein bekannter Diabetes mellitus vorzuweisen und bei 16,6% wurde die Diagnose Diabetes mellitus erstmals gestellt [91]. Patienten mit Diabetes mellitus weisen demnach eine deutlich ungünstigere Prognose hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen auf als Nicht-Diabetiker.

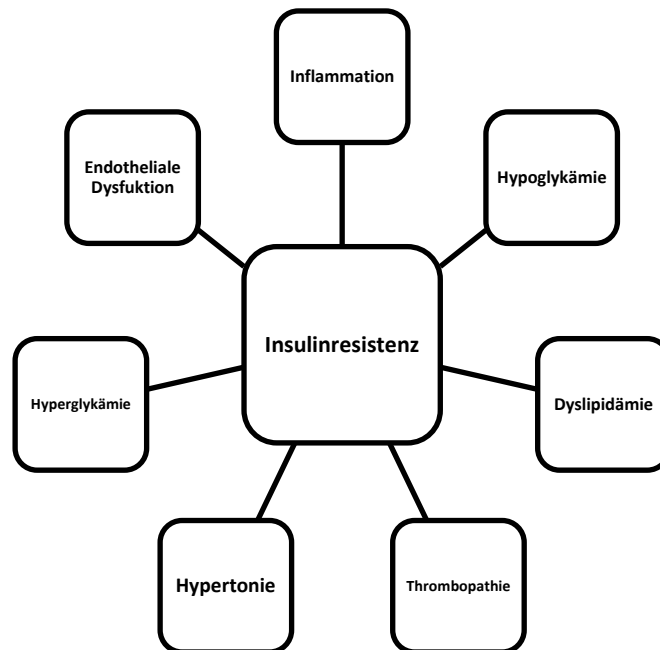
Eine Metaanalyse von Studien, in denen über vier bis 30 Jahren international insgesamt fast eine halbe Million Personen beobachtet wurden, zeigt, dass das relative Risiko, an einem Herzinfarkt zu sterben, für Männer mit Diabetes 2,2-fach und für Frauen mit Diabetes 3,7-fach so hoch ist wie für Nichtdiabetiker [70], [71]. Insbesondere Typ-2-Diabetiker, die meist mit weiteren Begleiterkrankungen, die als Risikofaktoren für das Entstehen von Komplikationen an Gefäßen und Herz gelten, behaftet sind, weisen ein ungünstiges vaskuläres Risikoprofil auf.

### 2.3.2. Risikofaktoren

Unser pathophysiologisches Verständnis des Diabetes hat sich in den letzten Jahren derart verändert, dass heute nicht mehr die Hyperglykämie allein als der Hauptrisikofaktor für das Entstehen vaskulärer Folgekomplikationen angesehen wird. Erhöhte Blutzuckerwerte gelten zwar nach wie vor als Diagnosekriterium des Diabetes, das kardiovaskuläre Risiko der Patienten beruht jedoch auf einer wesentlich komplexeren Stoffwechselsituation [52]. Zunächst konnte in Studien nachgewiesen werden, dass 80% aller Patienten mit Typ-2-Diabetes insulinresistent sind [92]. Heute gilt die Insulinresistenz per se als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse.



Bei der Insulinresistenz handelt es sich allerdings nicht nur um die verminderte Insulinsensitivität in Leber, Fettgewebe und Muskeln, sondern um eine komplexe Stoffwechselstörung, die eine ganze Reihe weiterer Risikofaktoren beinhaltet (siehe Abbildung 14). So lässt sich bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten zudem eine arterielle Hypertonie, eine Dyslipidämie, Gerinnungsstörung, Alterationen der Thrombozytenfunktion, eine endotheliale Dysfunktion und ein proinflammatorisches Milieu [52] feststellen.



**Abbildung 14:** Die Insulinresistenz als komplexe Stoffwechselstörung, die eine Reihe weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren beinhaltet, modifiziert nach [52]

Für diese Risikokonstellation scheint das viszerale Fettgewebe von besonderer Bedeutung zu sein. Bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz und manifestem Typ-2-Diabetes lassen sich mittels computertomographischen Untersuchungen besonders große Mengen von viszeralem Fettgewebe finden. Dieses viszerale Fettgewebe besteht aus großen „stoffwechselträgen“ Adipozyten, die durch ihre verminderte Funktion zu einer reduzierten Fettsäurespeicherung und -oxidation führen [52]. Die lipolytische Aktivität ist dagegen erhöht, so dass sich bei diesen Patienten erhöhte Mengen an freien Fettsäuren finden lassen [52].

Zudem setzen diese Zellen Mediatoren frei, sogenannte Adipokine wie Resistin, Leptin und TNF- $\alpha$ . In Kombination mit den freien Fettsäuren führen diese zur verminderten Insulinsensitivität anderer Organe und tragen maßgeblich zur hyperglykämischen Stoffwechsellage bei [52]. Auch das inflammatorische Milieu wird durch diese Mediatoren stark gefördert, in dem sie zum einen eine direkt aktivierende Wirkung auf die Gefäßwand haben [93] und zum anderen in der Leber die Induktion von Akutphaseproteinen, wie C-reaktives Protein, induzieren [52].

Epidemiologische Daten konnten zeigen, dass Patienten mit gestörter Glukosetoleranz oder manifestem Diabetes signifikant erhöhte Spiegel von hochsensitivem C-reaktivem Protein als kardiovaskulären Risikomarker und somit eine erhöhte Inflammation aufweisen [52], [94].

Des Weiteren setzen die Adipozyten vermehrt Angiotensinogen und Angiotensin-Converting-Enzym frei, was bei diesen Patienten zu erhöhten Angiotensin-II-Spiegeln führt [95] und letztlich, zumindest partiell, bei dieser Patientengruppe zu einer arteriellen Hypertonie beiträgt [52]. Die endotheliale Dysfunktion als ein weiterer, mit der Insulinresistenz assoziierter Risikofaktor findet sich ebenfalls bei Patienten mit Diabetes und gestörter Glukosetoleranz. Langzeitbeobachtungen konnten zeigen, dass eine gestörte Endothelfunktion mit einer schlechten Prognose in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse einhergeht [52], [96].

Das Vermeiden hoher Blutzuckerwerte und -spitzen ist ein wesentliches Ziel bei der Therapie des Diabetes mellitus und bei der Minimierung des kardiovaskulären Risikos. Dass das Auftreten von Hypoglykämien jedoch auch viele Gefahren birgt und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse erhöht, wird häufig unterschätzt [97]. Unter physiologischen Bedingungen verfügt der Organismus über eine ganze Kaskade an Mechanismen um einer Hypoglykämie entgegenzuwirken. Sinkt die arterielle Blutglukosekonzentration auf Werte von unter 80 mg/dl, beginnt der Körper aktiv die endogene Insulinsekretion zu hemmen. Bei weiter sinkenden Blutglukosewerten kommt es zur Ausschüttung von Catecholaminen (Adrenalin und Noradrenalin) und zu einer vermehrten Sekretion von Glucagon. Die zunehmende Aktivierung des sympathoadrenalen Systems bewirkt die Entstehung der autonomen Symptome, die der Betroffene bei Werten von ca. 65 mg/dl wahrnimmt. Nachfolgend kommt es auch zur Freisetzung von Cortisol, Wachstumshormon und Prolaktin. Bei einer Blutglukosekonzentration von unterhalb ca. 50 mg/dl treten erste neuroglykopenische Zeichen mit eingeschränkter Gehirnfunktion auf. Das Auftreten von Krämpfen bis hin zum Bewusstseinsverlust ist bei Blutglukosewerten ab ca. 30 mg/dl möglich [97]. Jede Hypoglykämie ist potenziell gefährlich für den Menschen mit Diabetes und sein Umfeld. Nicht nur aufgrund der akuten Gefahr, sondern auch hinsichtlich Spätfolgen, die auf häufiges Auftreten von Hypoglykämien zurückzuführen sind [97]. Aktuelle Daten zufolge steigern Hypoglykämien das kardiovaskuläre Risiko erheblich. Eine australische Studie konnte zeigen, dass Patienten noch viele Monate bis Jahre nach einem Hypoglykämie-Ereignis ein erhöhtes Risiko für vaskuläre Spätkomplikationen haben.

Bei Patienten, die während des Beobachtungszeitraums wenigstens einmal eine Hypoglykämie erlitten hatten, kam es in der Folgezeit fast dreifach häufiger zu Herzkreislaufereignissen wie Herzinfarkt oder Schlaganfall [98]. Die Ursache für diese Spätwirkungen einer Hypoglykämie ist nicht vollständig geklärt. Vorstellbar wäre, dass es über die Aktivierung des autonomen Nervensystems zu einem verlängerten Stressschaden an Herz und/ oder Gefäßen kommt [99]. Der Catecholaminanstieg während einer Hypoglykämie erhöht den Blutdruck, die Herzfrequenz sowie die Auswurfleistung und damit den Sauerstoffbedarf des Herzens. Es ist gut vorstellbar, dass dadurch Myokardischämien und Infarkte begünstigt werden [100]. Aus diesem Grund muss das oberste Therapieziel einer antidiabetischen Therapie die Vermeidung von schweren Hypoglykämien sein. Dies gelingt am besten durch Einsatz von Therapieoptionen, die kein bzw. ein sehr niedriges Hypoglykämierisiko besitzen.

Das kardiovaskuläre Risiko eines Diabetikers ist dementsprechend nicht allein durch die Hyperglykämie, sondern durch die komplexe, im Rahmen der Insulinresistenz auftretende Stoffwechselstörung mit vielen weiteren Risikofaktoren bedingt. Jeder der mit der Insulinresistenz assoziierten Faktoren bestimmt unabhängig das kardiovaskuläre Risiko eines Patienten [52].

### 2.3.3. Risikoprognose für kardiovaskuläre Erkrankungen

Zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos eines Patienten gibt es unterschiedliche Risikoprognosemodelle (Risk Scores), anhand derer die Wahrscheinlichkeit, in einem definierten Zeitraum ein (kardio-) vaskuläres Ereignis zu erleiden, berechnet werden kann. Auf die Risikoeinschätzung anhand von Scores gründen sich viele Therapieempfehlungen, unter anderem in Leitlinien. So kann das Risiko der Patienten beispielsweise sinnvoll kategorisch betrachtet werden [101]:

- Niedriges Risiko, wenn Zehnjahresrisiko kardiovaskulärer Ereignisse < 10%
- Mittleres Risiko, wenn Zehnjahresrisiko kardiovaskulärer Ereignisse 10 – 20%
- Hohes Risiko, wenn Zehnjahresrisiko kardiovaskulärer Ereignisse > 20%

Zu beachten ist allerdings, dass Risikoscores auf Durchschnittswerten teilweise sehr unterschiedlicher Populationen basieren und daher nicht für jedes Individuum aussagekräftig sind [101]. Die Anwendung der Scores kann jedoch dazu beitragen, Risikopatienten besser zu identifizieren und die primäre Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen zu fördern. Insbesondere für den hausärztlichen Versorgungsbereich stehen folgende Risikoscores zur Verfügung [8]:

Risikoscores	URL
<b>ARRIBA-Score</b>	<a href="http://www.arriba-hausarzt.de">http://www.arriba-hausarzt.de</a>
<b>Framingham-Score</b>	<a href="http://www.bnk.de/transfer/framingham.htm">http://www.bnk.de/transfer/framingham.htm</a>
<b>PROCAM-Score</b>	<a href="http://www.assmann-stiftung.de/stiftungsinstitut/procam-tests/procam-schnelltest/">http://www.assmann-stiftung.de/stiftungsinstitut/procam-tests/procam-schnelltest/</a>
<b>QRisk-Score</b>	<a href="http://qrisk.org/">http://qrisk.org/</a>
<b>SCORE-Score</b>	<a href="http://www.escardio.org/communities/EACPR/toolbox/health-professionals/Pages/SCORE-Risk-Charts.aspx">http://www.escardio.org/communities/EACPR/toolbox/health-professionals/Pages/SCORE-Risk-Charts.aspx</a>
<b>UKPDS-Score (RiskEngine)</b>	<a href="http://www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/index.php">http://www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/index.php</a>

**Tabelle 4: Gegenüberstellung bekannter Risiko-Scores zur Berechnung der Risikoprognose für kardiovaskuläre Ereignisse, aus [8]**

Alle Risikoscores sind im Internet frei verfügbar und können dementsprechend vom Apotheker im Rahmen eines Assessments oder vom Patienten selbst durchgeführt werden.

Die multivariaten Formeln, die den Scores zugrunde liegen, wurden aus Beobachtungen in großen Kohortenstudien erstellt. Sie ermöglichen es, Risikofaktoren zu bündeln und daraus eine Risikoprognose zu berechnen [8]. Allen in Tabelle 4 dargestellten Risikoscores ist gemeinsam, dass sie nur eine grobe Abschätzung des Risikos erlauben und diese Abschätzung nicht für das individuelle Risiko eines einzelnen Patienten verallgemeinert werden kann [8].

### 2.3.4. Relevante Studien

Das Krankheitsbild Diabetes mellitus Typ 2 geht in den meisten Fällen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einher. Dennoch gibt es nur eine begrenzte Anzahl an Studien, die für die Therapie mit Antidiabetika in Bezug auf kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität zu neuen evidenzbasierten Erkenntnissen führen [64].

Im Folgenden werden die Studien vorgestellt, in denen der Einfluss einer antidiabetischen Medikation auf mikro- und makrovaskuläre Endpunkte bei Typ-2-Diabetikern prospektiv untersucht wurde und auf die sich die Annahmen und Schlussfolgerungen im Rahmen dieser Arbeit stützen (siehe Tabelle 5).

Studie	Design	Ort
<b>UGDP</b> (University Group Diabetes Program Study), 1960er/ 1970er Jahre	Prospektiv, randomisiert	Toronto, USA
<b>UKPDS</b> (UK Prospective Diabetes Study), 1977-1997	Prospektiv, randomisiert	Großbritannien
<b>UKPDS-Nachbeobachtungsstudie</b> 1997-2007	Prospektiv, randomisiert	Großbritannien
<b>Kumamoto Studie</b> Anfang der 1990er Jahre	Prospektiv, randomisiert	Japan
<b>Steno-2-Studie</b> (Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type-2-Diabetes), 1990er Jahre	Prospektiv, randomisiert	Kopenhagen, Dänemark
<b>PROactive-Studie</b> (PROspective PioglitAzone Clinical Trial in MacroVascular Events), 1999-2005	Prospektiv, multizentrisch, randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert (Parallelgruppen-Studie)	In 19 europäischen Ländern
<b>ACCORD-Studie</b> (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group), 2004-2008	Multizentrisch, randomisiert	USA und Kanada
<b>ADVANCE-Studie</b> (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation), 2002-2006	Prospektiv, randomisiert	In 20 Ländern von Asien, Australien, Europa und Nord Amerika
<b>VADT-Studie</b> (Veterans Affairs Diabetes Trial), 2003-2008	Prospektiv, randomisiert	USA
<b>HEART-2D-Studie</b> (Hyperglycemia and its Effects After Acute Myocardial Infarction on Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes mellitus), 2008	Randomisiert, kontrolliert, multinational	Vorgestellt im Rahmen der 68 <sup>th</sup> Sessions der American Diabetes Association (ADA) am 9. Juni 2008 in San Francisco

<b>Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death, 2010</b>	Prospektiv, randomisiert	Sydney, Australien
---	--------------------------	--------------------

**Tabelle 5: Übersicht kardiovaskulärer Endpunktstudien in der Therapie des Typ-2-Diabetes-mellitus**

In den 1960er und 1970er Jahren wurden insgesamt 1.027 Typ-2-Diabetiker in der University Group Diabetes Program Study (UGDP) in den USA prospektiv randomisiert beobachtet. Im Mittel wurden die Patienten 13 Jahre lang in einer Monotherapie mit einem Biguanid (Phenformin), einem Sulfonylharnstoff (Tolbutamid), einer fixen Insulindosis, einer variablen Insulindosis oder mit Placebo (nur Diät) behandelt.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe konnte jedoch kein kardiovaskulärer Nutzen der eingesetzten antidiabetisch wirksamen Therapieformen hinsichtlich Mortalität, Herzinfarktrate, Schlaganfall oder Amputation festgestellt werden [64], [56]. Durch die Behandlung mit Tolbutamid und Phenformin haben statistische Berechnungen sogar ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko ergeben. Bei diesen Patienten war, im Vergleich zu den anderen Therapieformen, die Mortalität durch Myokardinfarkte um 10 bis 30 Prozent erhöht [64]. Da zu dieser Zeit noch keine HbA1c-Messung stattgefunden hat, liefert diese Studie jedoch keine Antwort auf die Frage, ob eine intensive Senkung des Blutglukosespiegels tatsächlich mikro- und makrovaskuläre Komplikationen verhindert. Zudem wurden in dieser Studie Wirkstoffe eingesetzt, die aufgrund von Nebenwirkungen bereits lange vom Markt genommen sind.

Die wohl bekannteste und größte unabhängige Langzeitstudie startete im Jahr 1977. In der UK Prospektive Diabetes Study (UKPDS) wurden verschiedene Therapieansätze an insgesamt 5.102 Typ-2-Diabetikern zwischen 25 und 65 Jahren miteinander verglichen [64]. Der Großteil der eingeschlossenen Patienten (n=4.074) war neu diagnostiziert und insgesamt 1.704 Typ-2-Diabetiker waren übergewichtig. Nach dreimonatiger Diätphase wurden die Patienten durchschnittlich zehn Jahre lang prospektiv randomisiert „konventionell“ (Ziel-Nüchternblutzucker < 15 mmol/l) oder „intensiviert“ (Ziel-Nüchternblutzucker < 6 mmol/l) durch multimodale Medikation beobachtet. Eingesetzte Wirkstoffgruppen waren Sulfonylharnstoffe (Chlorpropamid, Glibenclamid), Biguanide (Metformin), Insulin sowie Kombinationstherapien mit Sulfonylharnstoff und Metformin. Bei der Kombination eines Sulfonylharnstoffs mit Metformin wurde jedoch im Vergleich zur Sulfonylharnstofftherapie allein ein signifikanter Anstieg der Sterblichkeit beobachtet.

Die Ergebnisse dieser Studie konnten klar belegen, dass eine Verbesserung der Diabeteseinstellung das Risiko für mikrovaskuläre Folgeschäden beim Typ-2-Diabetiker reduziert [28], [64]. Wesentlich dazu beigetragen hat jedoch das Ausmaß der Blutzuckersenkung selbst und nicht die eingesetzte Therapieform. Das bedeutet, bei einem neu diagnostizierten Typ-2-Diabetiker ist eine normnahe Blutglukoseeinstellung zur Vermeidung mikrovaskulärer Komplikationen sinnvoll.

Makrovaskuläre Endpunkte, wie Herzinfarkt oder Schlaganfall hingegen, konnten - auch in der intensivierten Gruppe mit einer durchschnittlichen HbA1c-Wert-Senkung von 7,9% auf 7,0% - statistisch nicht signifikant gesenkt werden [28]. Auch ein bestimmter HbA1c-Zielwert lässt sich mit dieser Studie nicht begründen. Der HbA1c-Zielwert sollte individuell nach persönlichen Umständen, Begleiterkrankungen und Patientenpräferenzen festgelegt werden. Während auf ältere Typ-2-Diabetiker mit bereits bestehenden kardiovaskulären Vorerkrankungen diese Daten nicht übertragbar sind, können jüngere Patienten mit einem Typ-2-Diabetes von einer strengeren Blutzuckereinstellung profitieren.

Zu kritisieren ist das offene Studiendesign, in dem die Studie durchgeführt wurde. Zudem beruhen die Daten auf retrospektiv durchgeführten Subgruppenanalysen und können daher nur als Daten zur Thesengenerierung herangezogen werden. Eine Therapieempfehlung aufgrund dieser nichtrandomisierten, statistisch nicht gepowerten, retrospektiven Subgruppenanalysen ist nach heutigen Kriterien evidenzbasierter Medizin nicht vertretbar [102].

Des Weiteren wurde vom ursprünglichen Randomisierungs-Protokoll eine abweichende Auswertung der Metformin-Gruppe durchgeführt.

In dieser Metformin-Teilstudie der UKPDS, in der übergewichtige Typ-2-Diabetiker ausschließlich mit Metformin therapiert wurden, konnte, im Vergleich zur Kontrollgruppe, neben einer Senkung der Gesamtzahl diabetischer Komplikationen auch eine signifikante Reduktion von Myokardinfarkten sowie eine Abnahme der Gesamtsterblichkeit innerhalb von etwa zehn Jahren erreicht werden [75]. Hier wird jedoch die geringe Fallzahl von 342 übergewichtigen Typ-2-Diabetikern kritisiert, sodass eine weitere, größere randomisierte kardiovaskuläre Endpunktstudie für Metformin initiiert werden müsste, um eine abschließende Aussage bezüglich möglicher protektiver Eigenschaften dieser Substanz treffen zu können [64].

Aus der UKPDS-Nachfolgestudie von 1997 bis 2007 ergibt sich ebenfalls ein Hinweis, jedoch kein Beleg, dass die frühe strengere Blutzuckereinstellung bei relativ jungen Patienten bei neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes langfristig tatsächlich lebensverlängernd wirken könnte [64]. Es fehlen jedoch Daten zum weiteren Verlauf einer Kombinationstherapie bestehend aus Sulfonylharnstoff und Metformin in Bezug auf die erhöhte Mortalität. Diese Sicherheitsbedenken sind bis heute nicht ausgeräumt. Des Weiteren bleiben die Daten unübertragbar auf ältere Patienten mit länger bestehendem Typ-2-Diabetes oder kardiovaskulären Vorerkrankungen. Für diese Patienten bleibt die Nutzen-Risiko-Bilanz der strengen Blutzuckereinstellung negativ [103].

In der Kumamoto-Studie Anfang der 1990er Jahre wurde in Japan eine konventionelle Insulinbehandlung (täglich ein bis zwei Injektionen eines Intermediärinsulins) mit einer intensivierten Therapie (täglich drei oder mehr Injektionen eines kurzwirksamen Insulins) bei Typ-2-Diabetikern verglichen [64]. Eine deutliche Reduktion mikrovaskulärer Endpunkte konnte nach einer mittleren Beobachtungsdauer von sechs Jahren in der Gruppe mit intensiver Insulintherapie im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden [64]. Zum Einfluss der eingesetzten Therapiestrategien auf kardiovaskuläre Endpunkte sind jedoch keine validen Aussagen möglich [104]. Zudem wurde die geringe Fallzahl von nur 110 eingeschlossenen Patienten kritisiert und dass die Studie nicht auf typische europäische Typ-2-Diabetiker übertragbar sei, da es sich um nicht übergewichtige (BMI von  $20,4 \text{ kg/m}^2$ ) Patienten handelte [64].

Eine ebenfalls geringe Fallzahl von 160 Typ-2-Diabetikern mit konstanter Mikroalbuminurie wurde in der Steno-2-Studie in Kopenhagen therapiert und beobachtet. In dieser Studie wurde jedoch, im Vergleich zu den bisher vorgestellten Studien, kein rein glukozentrischer, sondern ein multifaktorieller Therapieansatz verfolgt. Das bedeutet, es wurde nicht nur der Diabetes mellitus Typ 2 an sich therapiert, sondern auch alle weiteren Begleiterkrankungen und Risikofaktoren [105]. Auch wenn dadurch der Einfluss einzelner Interventionen auf das Gesamtergebnis unklar bleibt, konnte in dieser Studie sowohl das mikro- als auch das makrovaskuläre Risiko jeweils um die Hälfte gesenkt werden [64].

Der Effekt einer Behandlung mit Pioglitazon auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem Risiko für Gefäßkomplikationen wurde in der PROactive (PROspective PioglitAzone Clinical Trial in MacroVascular Events) Studie untersucht [64]. Hier wurden in 19 europäischen Ländern insgesamt 5.238 Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko bzw. bereits bestehenden kardiovaskulären Vorerkrankungen eingeschlossen und beobachtet.

Als primäre Endpunkte wurden Ereignisse wie Gesamtmortalität, nicht-tödlicher Herzinfarkt, Apoplex, Beinamputation oberhalb des Knöchels, akutes Koronarsyndrom, kardiale Intervention einschließlich aortokoronarer Bypassoperation sowie Revaskularisation der Beinarterien festgelegt [64], [106]. Zusätzlich zur bereits bestehenden antidiabetischen und kardiovaskulären Medikation erhielt die Behandlungsgruppe („on top“) Pioglitazon 45mg und die Kontrollgruppe Placebo. Ein genereller klinischer Nutzen von Pioglitazon konnte in dieser Studie allerdings nicht belegt werden. Die primären Endpunkte konnten in der Behandlungsgruppe nicht signifikant gesenkt werden, unter Pioglitazon waren die Herzinsuffizienzmeldungen und die Gewichtszunahme sogar häufiger [64]. Dass eine strengere Blutzuckereinstellung – insbesondere bei jüngeren, neu diagnostizierten Typ-2-Diabetikern – zu einer Reduktion mikrovaskulärer Ereignisse führt, haben die Ergebnisse der UKPDS-Studie gezeigt. Die Prognose eines Typ-2-Diabetikers wird jedoch nicht nur durch das Auftreten mikrovaskulärer Komplikationen, sondern vor allem durch die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, also durch makrovaskuläre Komplikationen bestimmt [64]. Zur Untersuchung, ob eine noch drastischere, aggressive HbA1c-Wert-Senkung, im Vergleich zur UKPDS-Studie, mehr Erfolg im Hinblick auf die Senkung makrovaskulärer Ereignisse bringt, wurden weitere Studien durchgeführt.

In den Jahren 2004 bis 2008 wurden in der ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group) Studie multizentrisch und randomisiert insgesamt 10.251 Typ-2-Diabetiker mit hohem kardiovaskulärem Risiko bzw. Vorerkrankungen in der Anamnese und einem durchschnittlichen Alter von 62,2 Jahren beobachtet [53]. Der zu Beginn durchschnittliche HbA1c-Wert von 8,1% wurde in der Interventionsgruppe durch eine aggressive antidiabetische Kombinationstherapie, bestehend aus mehreren oralen Antidiabetika und Insulin, unter 6,0% gesenkt (Kontrollgruppe 7,0-7,9%). Schwere Hypoglykämien und Gewichtszunahme (> 10kg) waren in der Interventionsgruppe signifikant ( $p < 0,001$ ) häufiger. Die Studie zeigt, dass sich bei älteren, kardiovaskulär vorerkrankten Typ-2-Diabetikern eine intensive Blutzuckersenkung nicht signifikant günstig auf primäre Endpunkte wie Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulär bedingtem Tod auswirkt. Im Gegenteil: Es kam in der Interventionsgruppe zu einer signifikanten Steigerung der Sterblichkeit [53]. Daten zu mikrovaskulären Komplikationen sind bislang nicht veröffentlicht.

Mit 11.140 Typ-2-Diabetikern waren in der ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) Studie in 215 Zentren in 20 Ländern von Asien, Australien, Europa und Nordamerika noch mehr Typ-2-Diabetiker eingeschlossen. Die im Durchschnitt 66 Jahre alten Patienten gaben zu Studienbeginn bereits eine Diabetesdauer von ca. 8 bis 10 Jahren an und hatten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen einen durchschnittlichen HbA1c-Wert von 7,2%. Im Studienarm mit aggressiver Blutzuckersenkung wurden 91% der Diabetiker zur bereits bestehenden Therapie mit antihyperglykämisch wirksamen Substanzen therapiert. Die Interventionsgruppe erhielt eine fixe Kombination aus Perindopril und Indapamid, während die Kontrollgruppe mit Placebo therapiert wurde [54].

Auch in dieser Studie gelang eine HbA1c-Wert-Senkung auf 6,5% (Kontrollgruppe: 7,3%), was jedoch mit einer signifikanten Zunahme schwerer Hypoglykämien und vermehrten stationären Aufenthalten einherging. Sophia Zoungas vom George Institut für International Health der Universität Sydney, die die Daten der ADVANCE-Studie im Jahr 2010 neu ausgewertet hat, ist ebenfalls von einem Zusammenhang zwischen schweren Hypoglykämien und dem Auftreten von Herz-Kreislaufereignissen wie Herzinfarkt und Schlaganfall überzeugt [98].

Weder in der ACCORD noch in der ADVANCE Studie wirkt sich die normnahe Blutzuckereinstellung günstig auf den primären makrovaskulären Endpunkt, der Herzinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulär bedingten Tod umfasst aus [53], [54]. Die VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) Studie, die sich ebenfalls mit den Effekten einer intensiven Blutzuckersenkung auf kardiovaskuläre Endpunkte befasste, liefert weitere Ergebnisse. In diese Studie waren insgesamt 1.791 US-Veteranen mit einem Durchschnittsalter zu Studienbeginn von 60,4 Jahren und einem unzureichend eingestellten Diabetes mellitus Typ 2 (mittlerer Ausgangs-HbA1c: 9,4%) eingeschlossen. Die Diabeteserkrankung war, ähnlich wie bei ACCORD und ADVANCE, im Mittel bereits seit 11,5 Jahren bekannt. Sowohl die Interventionsgruppe (HbA1c-Zielwert < 6,0%) als auch die Kontrollgruppe (< 9,0%) erhielten eine kombinierte antidiabetische Therapie mit Metformin plus Rosiglitazon (bei BMI > 27 kg/m<sup>2</sup>) oder Glimepirid plus Rosiglitazon (bei BMI < 27 kg/m<sup>2</sup>), bei Nichterreichen der HbA1c-Zielwertes war auch eine zusätzliche Insulintherapie möglich [55].

Trotz der besseren Blutzuckereinstellung in der Interventionsgruppe (HbA1c von 9,4% auf 6,9%) konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe (HbA1c 8,4%) kein wesentlicher Unterschied im Hinblick auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität festgestellt werden [55].

Aus demselben Grund, dass man zwischen zwei unterschiedlichen Therapieregimes keine Unterschiede, noch nicht mal ansatzweise einen Trend hinsichtlich weiterer kardiovaskulärer Ereignisse ableiten konnte, wurde die HEART2D (Hyperglycemia and Its Effect After Acute Myocardial Infarction on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus) Studie abgebrochen. Wie aus der Namensbezeichnung der Studie hervorgeht, wurden in diese randomisierte, kontrollierte, multinationale Studie 1.100 Typ-2-Diabetiker zwischen 30 und 75 Jahren, die bereits einen Herzinfarkt erlitten haben, eingeschlossen. Als primären Endpunkt definierte man dementsprechend das Auftreten eines zweiten kardiovaskulären Ereignisses wie nicht tödlicher Infarkt oder Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Symptome oder Herztod [107].

Im Fokus dieser Studie stand der Vergleich eines prandialen (Insulin lispro zur Senkung des 2h postprandialen Blutzuckerspiegels auf < 135 mg/dl) mit einem basalen (NPH-Insulin zur Senkung des Nüchternblutzuckers auf < 121 mg/dl) Glukoseprofil hinsichtlich des primären Endpunktes. Behandlungsziel war in jeder Gruppe ein HbA1c-Zielwert von < 7,0%, was auch jeweils ungefähr 50% der Patienten erreichten [107]. Die Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse war im Verlauf der Studie gleich, so dass auch diese Studie zeigt, dass die Blutzuckersenkung alleine bei bereits vorerkrankten Typ-2-Diabetikern zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse keinen Vorteil bringt.

Bei Betrachtung der vorgestellten kardiovaskulären Endpunktstudien lässt sich weder aus den älteren noch aus den aktuelleren Studien ein präventiver Effekt der normnahen Blutzuckereinstellung auf makrovaskuläre Folgeerkrankungen bei Typ-2-Diabetes mellitus nachweisen.



Im Gegenteil: Eine zu aggressive Blutzuckersenkung kann, insbesondere ältere und vorerkrankte, Typ-2-Diabetiker durch Übersterblichkeit schädigen. Konsens besteht lediglich darüber, dass eine Optimierung der Blutzuckereinstellung mikrovaskuläre Endpunkte deutlich reduziert [64].

Für die Zukunft sind weitere Langzeitstudien, die einzelne Substanzen und Wirkstoffkombinationen weiter oder noch besser untersuchen, wünschenswert. Für eine abschließende Bewertung im Sinne der evidenzbasierten Medizin einzelner Wirkstoffe hinsichtlich makrovaskulärer Endpunkte ist die aktuelle Datenlage, trotz der bisher publizierten Studien, nicht ausreichend [64].

Was jedoch bleibt, ist die Erkenntnis, dass rein glukozentrisch ausgerichtete Therapieansätze mit hoher Hypoglykämiegefahr durch multimodale Strategien (einschließlich Blutdrucksenkung und Therapie der Dyslipidämie) ersetzt werden müssen, um das kardiovaskuläre Risiko eines Typ-2-Diabetikers signifikant zu reduzieren.

### 2.3.5. Leitlinien

Leitlinien werden als systematische, wissenschaftlich begründete und praxisorientierte Entscheidungshilfen für eine angemessene ärztliche Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen im Rahmen der strukturierten medizinischen Versorgung definiert [108].

Es wurden einheitliche Definitionen und Beschreibungen der Ziele und Aufgaben von Leitlinien entwickelt. Leitlinien stellen den nach einem definierten, transparent gemachten Vorgehen erzielten Konsens mehrerer Experten aus unterschiedlichen Fachbereichen und Arbeitsgruppen zu bestimmten ärztlichen Vorgehensweisen dar und sollten regelmäßig hinsichtlich ihrer Aktualität überprüft und ggf. überarbeitet werden [108]. Im Gegensatz zu Richtlinien sind Leitlinien nicht verbindlich und dienen lediglich als Orientierungshilfen, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss. Vorrangiges Ziel von Leitlinien ist die Verbesserung der Qualität medizinischer Versorgung durch Wissensvermittlung [108].

Für die Therapie des Krankheitsbildes Diabetes mellitus Typ 2 standen zu Beginn der Recherchen im Rahmen dieser Arbeit mehrere Leitlinien zur Verfügung. Neben der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) gab es unter anderem aus dem Jahr 2008 eine evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft. Auf Nachfrage bei der DDG stellte sich jedoch heraus, dass diese evidenzbasierte Leitlinie seither nicht mehr aktualisiert wurde und mittlerweile als veraltet gilt. Die DDG hat seither keine eigene Leitlinie publiziert, sondern war maßgeblich an der Entstehung der aktuellen NVL „Therapie des Typ-2-Diabetes“ beteiligt. Zudem gab es Praxisempfehlungen von der DDG, sowie Arbeitshilfen von der ABDA zu unterschiedlichen Themen rund um den Diabetes.

Die ABDA bietet als Arbeitsmaterialien neben Informationen auch Checklisten und SOPs zu Vorgehensweisen rund um die Blutzuckerselbstkontrolle, zur Bedienung von Blutzuckermessgeräten und zur Insulinanwendung an.

Einen Hinweis auf Mitwirkung an einer Leitlinie zur medikamentösen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 gibt es, auch auf Nachfrage, von Seiten der ABDA nicht. Somit hat sich in Bezug auf die medikamentöse Therapie die aktuellste Version der NVL „Therapie des Typ-2-Diabetes“, die im August 2013 publiziert wurde, als die relevante Leitlinie herauskristallisiert.

Das „Gesamtwerk“ der Nationalen Versorgungsleitlinie besteht aus unterschiedlichen Modulen, die seit 2006 publiziert wurden:

- Fußkomplikationen
- Netzhautkomplikationen
- Neuropathie
- Nierenerkrankungen
- Strukturierte Schulungsprogramme
- Therapie des Typ-2-Diabetes

Diabetologisch qualifizierte Apotheker sind lediglich in die neue Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes „Strukturierte Schulungsprogramme“ eingebunden. Das Modul der NVL „Therapie des Typ-2-Diabetes“ ist die Leitlinie, die auf aktuellstem Stand und unter Berücksichtigung neuester Erkenntnisse, Empfehlungen zur Pharmakotherapie gibt. Aus diesem Grund ist es sinnvoll, im Hinblick auf die Bewertung der aktuellen Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern, sich an dieser Leitlinie zu orientieren. Am Entstehungsprozess beteiligt waren unter anderem Organisationen wie die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), der Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe Deutschland (VDBD), die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und der Deutsche Diabetikerbund Landesverband Niedersachsen (DDB). Apotheker waren nicht am Entstehungsprozess dieses Moduls beteiligt. Die Leitlinie hat folgende Ziele [8]:

- Verbesserung der Lebensqualität, der Therapiezufriedenheit und Therapieadhärenz zu eigens gewählten Therapiezielen der Menschen mit Typ-2-Diabetes durch Einbindung der Betroffenen in wichtige diagnostische und therapeutische Entscheidungen
- Senkung der Morbidität und Mortalität an Folgeerkrankungen durch eine adäquate Diagnostik und Therapie des Diabetes
- Früherkennung eines manifesten Diabetes mellitus
- Verbesserung der nichtmedikamentösen und medikamentösen antiglykämischen Therapie
- Nutzen-Risiko-Aufklärung der an Typ-2-Diabetes Erkrankten
- Vermeidung obsoleter und nicht nachweislich wirksamer medikamentöser Therapieoptionen sowie Fokussierung der Therapieempfehlungen auf solche, für die ein Nutznachweis vorliegt
- Verbesserung der Langzeitversorgung von Menschen mit Typ-2-Diabetes durch eine eng verzahnte multidisziplinäre und multiprofessionelle Zusammenarbeit
- Vermeidung bzw. Verschiebung des Manifestationszeitpunktes eines Typ-2-Diabetes durch die frühzeitige Erkennung von Risikofaktoren

Die NVL soll so eine sektorenübergreifende Versorgung von Menschen mit Typ-2-Diabetes abbilden und Empfehlungen zur Verbesserung der Versorgungskoordination zwischen allen an der Versorgung beteiligten Bereichen geben [8]. Eine detailliertere Darstellung und Auseinandersetzung mit der NVL „Therapie des Typ-2-Diabetes“ folgt in Kapitel 4.3.3. *Abgleich der erfassten Therapieformen mit der NVL.*

Die neue Leitlinie „Prädiabetes, Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen“ der European Society of Cardiology und der der European Association for the Study of Diabetes wurde 2013 publiziert und stellt die Individualität des Patienten in den Vordergrund. Gegenüber der vorigen Version von 2007 enthält sie einige wichtige Änderungen bezüglich Diagnose, Therapie und Management der Komorbiditäten. Der Diabetes wird von Anfang an auch als eine Herz- und Gefäßerkrankung bezeichnet, deren vital bedrohliche Komplikationen nur durch eine fachübergreifende konzertierte Aktion vermieden werden können [109].

## **2.4. Datenerhebung in Apotheken**

Als Grundlage für die nachfolgende Datenanalyse werden Daten von Typ-2-Diabetikern aus insgesamt drei Apotheken erhoben. Nach definierten Kriterien wird auf Basis der in den Apotheken bereits vorhandenen Daten eine Excel-Basisdatei erstellt, die sowohl die Patientenstammdaten als auch die gesamte, in den Apotheken gekaufte, Medikation, die Diagnostika und die entsprechenden Apothekenverkaufspreise (brutto) über einen definierten Zeitraum beinhaltet.

## **2.5. Datenerfassung**

Zum Beweis der aufgestellten Hypothese wird eine Datenanalyse in Apotheken durchgeführt. Der Apotheker verschafft sich so einen ersten Überblick und untersucht, ob und anhand welcher Kriterien Typ-2-Diabetiker in Gruppen (nach Alter, Geschlecht, Diabetesdauer und Komorbiditäten) einzuteilen sind. Es werden, neben Alter und Geschlecht, sowohl die antidiabetische Medikation als auch die verschreibungspflichtige Komedikation, die gekauften Diagnostika und die Kosten analysiert. Basierend auf den neusten wissenschaftlichen Erkenntnissen und dem daraus eingeleiteten Sichtwechsel in der Diabetologie, wird der Fokus auf die das Hypoglykämierisiko verstärkende Medikation gerichtet.

Mit Hilfe der Datenanalyse sollen mögliche Schwachstellen in der medikamentösen Therapie und eventuelle Versorgungslücken identifiziert sowie Lösungsmöglichkeiten zur Verbesserung der Situation erarbeitet werden.

### **2.5.1. Patientenbezogene Daten**

Im Folgenden werden neben den arzneimittelbezogenen, auch patientenbezogene Daten berücksichtigt und analysiert. Voraussetzung für die Optimierung einer Situation ist die detaillierte Analyse des Ist-Zustandes. Nur so können mögliche Probleme und Zusammenhänge erkannt werden.

Patientenbezogene Daten, wie Geschlecht, Alter, bestehende (kardio-) vaskuläre Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität, etc. werden mit den arzneimittelbezogenen Daten in Zusammenhang gebracht, Hochrisikopatienten identifiziert und eine Möglichkeit erarbeitet, wie der Apotheker langfristig zur Verbesserung der Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern beitragen kann.

## 2.5.2. Arzneimittelbezogene Daten

### 2.5.2.1. IMS-Klassifizierung

Neben der allgemein gültigen ATC-Klassifikation ist im Warenwirtschaftssystem von Awinta mit der Version Infopharm Profiline 2.3-6/1, das für die Auswertung der Daten verwendet wird, auch die Klassifizierung nach IMS-Warengruppen zugänglich. Antidiabetika werden nach diesem System alle der Hauptgruppe *Verdauungstrakt und Stoffwechsel* (siehe Abbildung 15) zugeordnet.

Die Nebengruppe *Antidiabetika* listet orale und injektbare Antidiabetika sowie alle Insuline auf. Die einzelnen Wirkstoffe sind zudem in Untergruppen unterteilt.

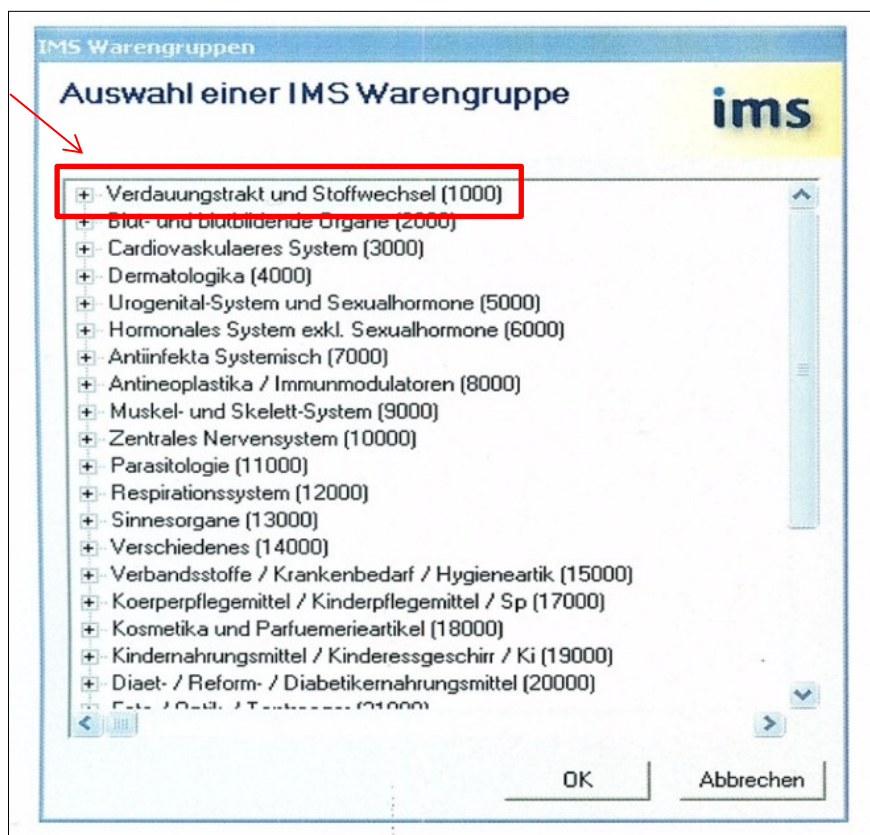


Abbildung 15: Übersicht IMS Warengruppen

Abbildung 16 zeigt am Beispiel der Untergruppe *Biguanid Antidiabetika* die Zuordnung von Metformin der Warengruppe 1172.

**Artikelinformationen**  
**METFORMIN 500 HEUMANN FTA 120 St (N\*)**  
 PZN: 00476530 Anbieter: HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG (11950)

S - St. Georg - Apotheke

Artikelüberblick (1)  
 Artikelüberblick (2) →

Warenlagerinformationen  
 Packungsinformationen  
 Preisinformationen  
 Zentraler Verkaufspreis  
 Zugangsstatistik  
 Abverkaufstatistik  
 Summenwerte CoApotheken  
 Verkäufe  
 Bestellinformationen  
 Direktbestellinformationen  
 Rechtsinformationen  
 Vertriebsinformationen  
 Aktuelle Informationen  
 Chargen  
 Gelbe Liste  
 Verweise  
 Schnellübersicht

**ABDA-Warengruppe**  
 AA10BA02

A	ATC-Sortiment
AA	Alimentäres System und Stoffwechsel
AA10	Antidiabetika
AA10B	Antidiabetika, exkl. Insuline
AA10BA	Biguanide
AA10BA02	Metformin

**IMS-Warengruppe**  
 1172

Hauptgruppe	Verdauungstrakt und Stoffwechsel
Nebengruppe	Antidiabetika "NEU"
Untergruppe	Biguanid Antidiabetika

**Einnahmehinweis / Hilfsmittel / Anbieterartikelnr.**  
 Einnahmehinweis  
 Einnahmehinweis, eigen  
 Hilfsmittelpos.-Nummer  
 Pflegehilfsmittelnnummer  
 Hilfsmittelkennzeichen  
 Anbieterartikelnr. 0078400

**Prämien für Punkte**

Aktionen zuordnen	Aktion	von	bis

Bestellen Sonstiges Vorheriger Nächster Ändern Anbieter Schließen

Abbildung 16: IMS Warengruppen am Beispiel von Metformin

Aufgrund der Tatsache, dass in der Erzeugung der Listendefinition über den Stamm- und Apothekensatz nur eine vierstellige Ziffer eingegeben werden kann, sind in den nachfolgend dargestellten Listendefinitionen die IMS-Warengruppen hinterlegt und nicht die ATC-Codes.

#### 2.5.2.2. ATC-Klassifizierung

Wirkstoffe werden nach ihren chemischen, pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften sowie nach dem Organ oder Organsystem, auf das sie einwirken in Gruppen eingeteilt. Die Anatomisch-Therapeutisch-Chemische (ATC) Klassifikation ist eine amtliche Klassifikation und wird seit 2004 jährlich in einer Fassung des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) herausgegeben. Hintergrund ist der Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit, das gemäß § 73 Abs. 8 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) handelt. Das ATC-System gewährleistet für die Präparate einen einheitlichen Bezug zur Angabe von Therapiekosten und erleichtert Vergleiche zwischen Arzneimitteln [110].

Die definierten Tagesdosen (DDD – daily defined dose) dienen dabei als Hilfsgrößen. Sie entsprechen nicht notwendigerweise der empfohlenen, zugelassenen oder im individuellen Fall angewendeten Dosierung eines Arzneimittels [110].

Die Klassifikation bezieht sich grundsätzlich auf die Substanzen, nicht auf die Handelspräparate und kann in fünf unterschiedliche Ebenen gegliedert werden. Die erste Ebene gibt das Organ (zum Beispiel Herz) oder das Organsystem (zum Beispiel Blutkreislauf), auf das der Arzneistoff seine Wirkung entfaltet, an und beschreibt somit die „anatomische Gruppe“. Diese Ebene listet insgesamt 14 Hauptgruppen (siehe Tabelle 6, Seite 58).

ATC-Code	Anatomische Gruppe
A	Alimentäres System und Stoffwechsel
B	Blut und Blutbildende Organe
C	Kardiovaskuläres System
D	Dermatika
G	Urogenitalsystem und Sexualhormone
H	Systemische Hormonpräparate, exkl. Sexualhormone und Insuline
J	Antiinfektiva zur systemischen Anwendung
L	Antineoplastische und immunmodulierende Mittel
M	Muskel- und Skelettsystem
N	Nervensystem
P	Antiparasitäre Mittel, Insektizide und Repellenzien
R	Respirationstrakt
S	Sinnesorgane
V	Varia

**Tabelle 6: Anatomische Gruppen mit ATC-Codes**

Ebene zwei und drei beziehen sich auf die unterschiedlichen Therapiegruppen bzw. -untergruppen, die beiden weiteren Ebenen vier und fünf sind nach der chemischen Struktur des Wirkstoffes geordnet.

Antidiabetika sind der übergeordneten Hauptgruppe „Alimentäres System und Stoffwechsel“ mit dem ATC-Code A10 zugeordnet (siehe Tabelle 7).

ATC-Code	Bedeutung	DDD-Info
A01	Stomatologika	
A02	Mittel bei säurebedingten Erkrankungen	
A03	Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen	
A04	Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	
A05	Gallen- und Lebertherapie	
A06	Mittel gegen Obstipation	
A07	Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/ Antiinfektiva	
A08	Antiadiposita, excl. Diätetika	
A09	Digestiva, excl. Enzyme	
A10	Antidiabetika	
A11	Vitamine	
A12	Mineralstoffe	
A13	Tonika	
A14	Anabolika zur systemischen Anwendung	
A15	Appetit stimulierende Mittel	
A16	Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel	

**Tabelle 7: Hauptgruppe "Alimentäres System und Stoffwechsel" (ATC-Code A) mit untergeordneten Gruppen**

Zu den Antidiabetika mit dem ATC-Code A10 werden unterschiedliche, antidiabetisch wirksame, Wirkstoffgruppen gezählt. Unter dem ATC-Code A10A sind alle Insuline und Analoga zusammengefasst (siehe Tabelle 8, Seite 60).

ATC-Code	Bedeutung	DDD-Info
<b>A10A</b>	<b>Insuline und Analoga</b>	
<b>A10AB</b>	<b>Insuline und Analoga zur Injektion, schnell wirkend</b>	
A10AB01	Insulin (human)	40 E P
A10AB02	Insulin (Rind)	40 E P
A10AB03	Insulin (Schwein)	40 E P
A10AB04	Insulin lispro	40 E P
A10AB05	Insulin aspart	40 E P
A10AB06	Insulin glulisin	40 E P
A10AB30	Kombinationen	40 E P
<b>A10AC</b>	<b>Insuline und Analoga zur Injektion, intermediär wirkend</b>	
A10AC01	Insulin (human)	40 E P
A10AC02	Insulin (Rind)	40 E P
A10AC03	Insulin (Schwein)	40 E P
A10AC04	Insulin lispro	40 E P
A10AC30	Kombinationen	40 E P
<b>A10AD</b>	<b>Insuline und Analoga zur Injektion, intermediär wirkend kombiniert mit schnell wirkend</b>	
A10AD01	Insulin (human)	40 E P
A10AD02	Insulin (Rind)	40 E P
A10AD03	Insulin (Schwein)	40 E P
A10AD04	Insulin lispro	40 E P
A10AD05	Insulin aspart	40 E P
A10AD30	Kombinationen	40 E P
<b>A10AE</b>	<b>Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend</b>	
A10AE01	Insulin (human)	40 E P
A10AE02	Insulin (Rind)	40 E P
A10AE03	Insulin (Schwein)	40 E P
A10AE04	Insulin glargin	40 E P
A10AE05	Insulin detemir	40 E P
A10AE30	Kombinationen	40 E P
<b>A10AF</b>	<b>Insuline und Analoga zur Inhalation</b>	
A10AF01	Insulin (human)	15mg Inhal.

Tabelle 8: Insuline und Analoga mit ATC-Code A10A, [110]

Die Insuline ausgenommen, gehören alle übrigen Antidiabetika der Gruppe „Antidiabetika, exkl. Insuline“ mit dem ATC-Code A10B an (siehe Tabelle 9, Seite 61 und 62).



ATC-Code	Bedeutung	DDD-Info
<b>A10B</b>	<b>Antidiabetika, exkl. Insuline</b>	
<b>A10BA</b>	<b>Biguanide</b>	
A10BA01	Phenformin	0,1g
A10BA02	Metformin	2g
A10BA03	Buformin	0,2g
<b>A10BB</b>	<b>Sulfonylharnstoff-Derivate</b>	
A10BB01	Glibenclamid	10mg; 7mg mikrokristallin
A10BB02	Chlorpropamid	0,375g
A10BB03	Tolbutamid	1,5g
A10BB04	Glibornurid	38mg
A10BB05	Tolazamid	0,5g
A10BB06	Carbutamid	0,75g
A10BB07	Glipizid	10mg
A10BB08	Gliquidon	60mg
A10BB09	Gliclazid	60mg
A10BB10	Metahexamid	
A10BB11	Glisoxepid	
A10BB12	Glimepirid	2mg
A10BB31	Acetohexamid	0,5g
<b>A10BC</b>	<b>Sulfonamide (heterozyclisch)</b>	
A10BC01	Glymidin	1g
<b>A10BD</b>	<b>Kombinationen mit oralen Antidiabetika</b>	
A10BD01	Phenformin und Sulfonamide	
A10BD02	Metformin und Sulfonamide	
A10BD03	Metformin und Rosiglitazon	2 Applikationsformen
A10BD04	Glimepirid und Rosiglitazon	1 Applikationsform
A10BD05	Metformin und Pioglitazon	2 Applikationsformen
A10BD06	Glimepirid und Pioglitazon	1 Applikationsform
A10BD07	Metformin und Sitagliptin	2 Applikationsformen
A10BD08	Metformin und Vildagliptin	2 Applikationsformen
A10BD09	Pioglitazon und Alogliptin	
A10BD10	Metformin und Saxagliptin	2 Applikationsformen
A10BD11	Metformin und Linagliptin	
A10BD12	Pioglitazon und Sitagliptin	
A10BD13	Metformin und Alogliptin	
A10BD15	Metformin und Glibenclamid	2 Applikationsformen

<b>A10BF</b>	<b>Alpha-Glukosidasehemmer</b>	
A10BF01	Acarbose	0,3g
A10BF02	Miglitol	0,3g
A10BF03	Voglibose	
<b>A10BG</b>	<b>Thiazolidindione</b>	
A10BG01	Troglitazon	0,4g
A10BG02	Rosiglitazon	6mg
A10BG03	Pioglitazon	30mg
<b>A10BH</b>	<b>Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren</b>	
A10BH01	Sitagliptin	0,1g
A10BH02	Vildagliptin	0,1g
A10BH03	Saxagliptin	5mg
A10BH04	Alogliptin	
A10BH05	Linagliptin	5mg
A10BH51	Sitagliptin und Simvastatin	
<b>A10BX</b>	<b>Andere Antidiabetika, exkl. Insuline</b>	
A10BX02	Repaglinid	4mg
A10BX03	Nateglinid	0,36g
A10BX04	Exenatid	15µg
A10BX05	Pramlintid	
A10BX06	Benfluorex	0,45g
A10BX07	Liraglutid	1,2mg
A10BX08	Mitiglinid	30mg
A10BX09	Dapagliflozin	10mg
A10BX10	Lixisenatid	20µg
<b>A10X</b>	<b>Andere Antidiabetika</b>	
<b>A10XA</b>	<b>Aldosereduktasehemmer</b>	
A10XA01	Tolrestat	
<b>A10XH</b>	<b>Homöopathische und Anthroposophische Antidiabetika</b>	
A10XH20	Kombinationen	
<b>A10XP</b>	<b>Pflanzliche Antidiabetika</b>	
A10XP01	Guar-Mehl	
A10XP02	Copalchirindenextrakt	
A10XP30	Kombinationen	

Tabelle 9: Antidiabetika, exklusive Insuline mit ATC-Code A10B und andere Antidiabetika mit ATC-Code A10X, [110]

Die in Deutschland handelsüblichen Antidiabetika sind im Warenwirtschaftssystem von Awinta mit ihren jeweiligen ATC-Codes hinterlegt. Welcher ABDA-Warengruppe bzw. welchem ATC-Code die Wirkstoffe zugeordnet sind, lässt sich im Artikel-Center unter den Artikelinformationen abrufen (siehe Abbildung 17).

Abbildung 17: Artikelinformationen zum Biguanid Metformin mit ATC-Code AA10BA02

Wie Abbildung 17 zeigt, ist das Biguanid Metformin der ABDA-Warengruppe AA10BA02 zugeordnet. Die ABDA-Warengruppe ist mit dem ATC-Code des DIMDI gleichzusetzen.

#### 2.5.2.2.1. Auswahl handelsüblicher Antidiabetika (Fertigarzneimittel)

##### Insuline und Analoga

Wirkstoff	Einheiten pro ml	ATC-Code	Handelsname	Hersteller
<b>Normalinsuline (Altinsuline)</b>				
Insulin, normal (human)	100	A10AB01	Insuman Infusat	Sanofi-Aventis
Insulin, normal (human)	100	A10AB01	Berlinsulin H Normal	Berlin-Chemie
Insulin, normal (human)	100	A10AB01	Huminsulin Normal	Lilly
Insulin, normal (human)	100	A10AB01	Insuman RAPID	Sanofi-Aventis

<b>Insulinanaloga</b>				
<b>Kurzwirksam</b>				
Insulin Glulisin	100	A10AB06	Apidra	Sanofi-Aventis
Insulin Lispro	100	A10AB04	Humalog	Lilly
Insulin Aspart	100	A10AB05	Novorapid	Novo Nordisk
<b>Langwirksam</b>				
Insulin Glargin	100	A10AE04	Lantus	Sanofi-Aventis
<b>Basalinsuline (Verzögerungsinsuline)</b>				
Insulin-Isophan (human)	100	A10AC01	Berlinsulin H Basal	Berlin-Chemie
Insulin-Isophan (human)	100	A10AC01	Huminsulin Basal (NPH)	Lilly
Insulin-Isophan (human)	100	A10AC01	Insuman BASAL	Sanofi-Aventis
Insulin-Isophan (human)	100	A10AC01	Protaphane	Novo Nordisk
<b>Kombinationen aus Basal- und Normalinsulin (Mischinsuline)</b>				
Insulin, normal (human) + Insulin-Isophan	25 + 75 50 + 50	A10AD01	Insuman Comb 25/ 50	Sanofi-Aventis
Insulin, normal (human) + Insulin-Isophan	30 + 70	A10AD01	Berlinsulin H 30/ 70	Berlin-Chemie
Insulin Lispro + Insulin Lispro-Isophan	25 + 75 50 + 50	A10AD04	Liprolog Mix 25/ 50	Berlin-Chemie
Insulin, normal (human) + Insulin-Isophan	30 + 70	A10AD01	Huminsulin Profil III	Lilly
Insulin Lispro + Insulin Lispro-Isophan	25 + 75 50 + 50	A10AD04	Humalog Mix 25/ 50	Lilly
Insulin, normal (human) + Insulin-Isophan	30 + 70 50 + 50	A10AD01	Actraphane 30/ 50	Novo Nordisk
Insulin aspart + Insulin aspart-Isophan	30 + 70	A10AD05	Novomix 30	Novo Nordisk

Tabelle 10: Auswahl handelsüblicher Insuline und Analoga (Quelle: ABDA-Datenbank)

**Biguanide**

Wirkstoff	Wirkstärke (in mg)	ATC-Code	Handelsname	Hersteller
Metformin	500 850 1000	A10BA02	Siofor Diabesin Espa-formin Glucabon Glucophage Juformin Met Metnit, Metsop, Mettas	Berlin-Chemie TAD Pharma Esparma Biomo Pharma Merck Serono Juta/ Q-Pharm Betapharm Arzneimittel IIP*

Tabelle 11: Auswahl handelsüblicher Biguanide (Quelle: ABDA-Datenbank)

\*IIP – Institut für industrielle Pharmazie Forschung- und Entwicklungs GmbH

**Sulfonylharnstoff-Derivate**

Wirkstoff	Wirkstärke (in mg)	ATC-Code	Handelsname	Hersteller
Glibenclamid	1 1,75 3,5 5	A10BB01	Maninil Euglucon	Berlin-Chemie Sanofi-Aventis Deutschland
Gliquidon	30	A10BB08	Glurenorm	Astellas Pharma
Gliclazid	60	A10BB09	Diamicron Uno	Servier Deutschland
Glimepirid	1, 2, 3, 4, 6	A10BB12	Amaryl	Sanofi-Aventis

Tabelle 12: Auswahl handelsüblicher Sulfonylharnstoff-Derivate (Quelle: ABDA-Datenbank)

**Glinide**

Wirkstoff	Wirkstärke (in mg)	ATC-Code	Handelsname	Hersteller
Repaglinid	1 2 4	A10BX02	NovoNorm Enyglid Prandin	Novo Nordisk Pharma TAD Pharma Beragena Arzneimittel
Nateglinid	60 120	A10BX03	Starlix	Novo Nordisk Pharma

Tabelle 13: Auswahl handelsüblicher Glinide (Quelle: ABDA-Datenbank)

### Alpha-Glukosidaseinhibitoren

Wirkstoff	Wirkstärke (in mg)	ATC-Code	Handelsname	Hersteller
Acarbose	50 100	A10BF01	Glucobay	Bayer Vital
Miglitol	50 100	A10BF02	Diastabol	Sanofi-Aventis Deutschland

Tabelle 14: Auswahl handelsüblicher Alpha-Glukosidasehemmer (Quelle: ABDA-Datenbank)

### Thiazolidindione

Wirkstoff	Wirkstärke (in mg)	ATC-Code	Handelsname	Hersteller
Pioglitazon	15 30 45	A10BG03	Actos	Takeda Pharma

Tabelle 15: Auswahl handelsüblicher Thiazolidindione (Quelle: ABDA-Datenbank)

### Gliptine/ DPP-4-Inhibitoren

Wirkstoff	Wirkstärke (in mg)	ATC-Code	Handelsname	Hersteller
Sitagliptin	25 50 100	A10BH01	Januvia Xelevia	MSD Sharpe & Dohme Berlin-Chemie
Vildagliptin	50 100	A0BH02	Galvus (bis 1.Juli 2014) Jalra	Novartis Novartis
Saxagliptin	2,5 5	A10BH03	Onglyza	Astra Zeneca

Tabelle 16: Auswahl handelsüblicher Gliptine (Quelle: ABDA-Datenbank)

**Inkretinmimetika/ GLP-1-Analoga**

<b>Wirkstoff</b>	<b>Wirkstärke (in mg)</b>	<b>ATC-Code</b>	<b>Handelsname</b>	<b>Hersteller</b>
Exenatid	2 mg (TRS) 5 µg (ILO) 10 µg (ILO)	A10BX04	Bydureon Byetta	Astra Zeneca Astra Zeneca
Liraglutid	6 mg/ ml	A10BX07	Victoza	Novo Nordisk Pharma
Lixisenatid	20 µg (ILO)	A10BX10	Lyxumia (bis 1.April 2014)	Sanofi-Aventis Deutschland

**Tabelle 17: Auswahl handelsüblicher Inkretinmimetika (Quelle: ABDA-Datenbank)**

TRS – Trockensubstanz, ILO – Injektionslösung

**Gliflozine/ SGLT-2-Inhibitoren**

<b>Wirkstoff</b>	<b>Wirkstärke (in mg)</b>	<b>ATC-Code</b>	<b>Handelsname</b>	<b>Hersteller</b>
Dapagliflozin	5 10	A10BX09	Forxiga	Astra Zeneca
Canagliflozin	100 300	A10BX11	Invokana (bis September 2014)	Janssen-Cilag
Empagliflozin	10 25	A10BX12	Jardiance	Boehringer Ingelheim

**Tabelle 18: Auswahl handelsüblicher Gliflozine (Quelle: ABDA-Datenbank)**

### Kombinationspräparate

Wirkstoffe	Wirkstärke (in mg)	ATC-Code	Handelsname	Hersteller
<b>Thiazolidindion mit Biguanid</b>				
Pioglitazon/ Metformin	15/ 850	A10BD05	Competact	TAKEDA
<b>Gliptin mit Biguanid</b>				
Vildagliptin/ Metformin	50/ 850 50/ 1000	A10BD08	Eucreas Icandra	Novartis Novartis
Sitagliptin/ Metformin	50/ 850 50/ 1000	A10BD07	Janumet Velmetia	MSD Sharp & Dohme Berlin-Chemie
Saxagliptin/ Metformin	2,5/ 850 2,5/ 1000	A10BD10	Komboglyze	Astra Zeneca
<b>Gliflozin mit Biguanid</b>				
Canagliflozin/ Metformin	50/ 850 50/ 1000 150/ 850 150/ 1000	A10BD	Vokanamet (bis September 2014)	Janssen-Cilag
Dapagliflozin/ Metformin	5/ 850 5/ 1000	A10BD	Xigduo	Astra Zeneca

Tabelle 19: Auswahl handelsüblicher antidiabetisch wirksamer Kombinationspräparate (Quelle: ABDA-Datenbank)

#### 2.5.2.2.2. Pharmakotherapien relevanter Komorbiditäten

Das Krankheitsbild Diabetes mellitus Typ 2 steht in den meisten Fällen mit weiteren chronischen Erkrankungen, die medikamentös therapiert werden müssen, in Verbindung.

Die häufigsten Begleiterkrankungen sind nach dem Deutschen Gesundheitsbericht Diabetes 2010 Bluthochdruck (Hypertonie), erhöhte Blutfette (Hyperlipidämie) und Übergewicht (Adipositas).

Tritt die Hypertonie bei einer Normalbevölkerung mit 44 Prozent Häufigkeit auf, sind es bei Typ-2-Diabetikern ungefähr 80 Prozent [111]. Tabelle 20 zeigt die Häufigkeiten der Begleit- und Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus Typ 2 in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer.



Begleitkrankheit	% Auftreten zu Beginn	% Auftreten nach 11 und mehr Jahren
Hypertonie	67,4	80,1
Fettstoffwechselstörung	45,5	26,6
Herzinfarkt	5,4	11,1
Schlaganfall	3,2	7,4
Diabet. Nierenkrankheit	2,8	9,7
Dialyse	0,1	0,5
Retinopathie	2,4	24,1
Erblindung	0,1	0,6
Arterielle Verschlusskrankheit der Beinarterien	3,1	12,1
Diabet. Nervenkrankheit	4,3	23,0
Diabet. Fußkrankheit	0,6	4,9
Amputation	0,2	1,7

**Tabelle 20: Übersicht Begleit- und Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus Typ 2 nach einer Erhebung der KV Nordrhein, aus [111]**

Alle Begleiterkrankungen wirken sich ungünstig auf das Gefäßsystem aus. So haben Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 ein 3-5-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten von Herzinfarkten [72]. Die arterielle Hypertonie ist die häufigste Begleiterkrankung des Diabetes mellitus Typ 2 und Teil des metabolischen Syndroms. Seit der Publikation der Leitlinie zur Therapie der arteriellen Hypertonie von der Deutschen Hochdruckliga im Jahr 2008 gibt es eine Reihe von neuen Erkenntnissen, aus denen sich Konsequenzen für die Therapieempfehlungen ergeben haben [112]. So stellen die neuen, im Jahr 2013 veröffentlichten Leitlinien der European Society of Hypertension (ESH) und der European Society of Cardiology (ESC) den Lebensstil des Patienten mehr in den Vordergrund, distanzieren sich von strengen Zielvorgaben und lassen den behandelnden Ärzten größeren Handlungsspielraum [112].

Bisher lagen die Zielwerte für Hochrisikopatienten bei 130/ 80 mmHg [112], um das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse wie Myokardinfarkt und insbesondere Schlaganfall zu verhindern. Nach den neuesten Erkenntnissen ist ein „The lower the better“ allerdings nicht für alle Patienten von Vorteil.

Die Ergebnisse der ACCORD-Studie haben gezeigt, dass eine aggressive antihypertensive Therapie Diabetiker mit bereits bestehenden kardiovaskulären Ereignissen nicht vor weiteren Herz-Kreislauf-Erkrankungen schützt (ACCORD Study Group, NEJM 2008) [53]. Diese Studienergebnisse haben die Autoren der neuen Leitlinie dazu veranlasst, eine Neubewertung bisher empfohlener Therapieansätze vorzunehmen und sich von den strikten Zielwertvorgaben abzuwenden. So ist die Entscheidung, einen systolischen Blutdruck von 140 mmHg für (fast) alle Patienten zu empfehlen, eine wesentliche Neuerung in der Leitlinie (Eur Heart J 2013; DOI: 10.1093/eurheartj/ehs.151 und Journal of Hypertension, siehe <http://journals.lww.com/jhypertension/Documents/ESCESHGuidelines2013.pdf>) [109].

Bei der medikamentösen Therapie gibt die Leitlinie keine Hierarchie der zu empfehlenden Antihypertensiva vor, da es nach den Autoren nicht auf die Art und Weise, sondern lediglich auf die Blutdrucksenkung per se ankommt [109]. Aufgrund ähnlicher Effekte auf die Verringerung kardiovaskulärer Ereignisse, können ACE-Hemmer, Angiotensinrezeptorblocker (AT<sub>1</sub>-Blocker), Betablocker, Calciumantagonisten und Diuretika gleichberechtigt verordnet werden. Spezielle Wirkstoffklassen empfiehlt die Leitlinie ohne Priorisierung lediglich bei bestehenden Vorerkrankungen oder in bestimmten Situationen. Eine große Bedeutung kommt weiterhin der Kombinationstherapie zu, vor allem bei Hypertonikern mit hohem kardiovaskulärem Risiko ist initial eine Kombination mehrerer Antihypertensiva empfehlenswert [109].

Im Folgenden werden die im Medikationsassessment relevanten Wirkstoffgruppen, die von den Typ-2-Diabetikern zur Behandlung von Begleiterkrankungen innerhalb des vierjährigen Beobachtungszeitraums in der Apotheke gekauft werden, dargestellt. Es werden lediglich verschreibungspflichtige, systemisch angewendete Medikamente bei der Auswertung berücksichtigt.

Die einzelnen Wirkstoffgruppen sind, nach der Klassifikation des Deutschen Instituts für Dokumentation und Information (DIMDI) [91], dem entsprechenden Organ beziehungsweise Organsystem, auf das sie einwirken, zugeordnet.

**Das kardiovaskuläre System beeinflussende Wirkstoffgruppen**

Wirkstoffgruppe	Wirkstoffe	ATC-Code
ACE-Hemmer, rein	Captopril, Enalapril, Lisinopril, Ramipril	C09AA
ACE-Hemmer + Diuretika	Captopril + Diuretika, Enalapril + Diuretika, Lisinopril + Diuretika, Ramipril + Diuretika	C09BA
ACE-Hemmer + Calciumkanalblocker	Enalapril + Lercanidipin, Lisinopril + Amlodipin, Perindopril + Amlodipin, Ramipril + Felodipin, Enalapril + Nitrendipin, Ramipril + Amlodipin	C09BB

**Tabelle 21: Im Medikationsassessment relevante ACE-Hemmer und Kombinationen mit ATC-Codes aus [110]**

In Tabelle 21 sind die im Medikationsassessment relevanten ACE-Hemmer und Kombinationen, die insbesondere zur Therapie des Bluthochdrucks und der chronischen Herzinsuffizienz eingesetzt werden, dargestellt. Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, die ebenfalls zur Therapie des Bluthochdrucks eingesetzt werden, aber auch zur Behandlung der Koronaren Herzkrankheit (KHK) oder der Herzinsuffizienz dienen, sind in Tabelle 22 gelistet.

Wirkstoffgruppe	Wirkstoffe	ATC-Code
Beta-Adrenozeptor-Antagonisten	<i>Nichtselektiv:</i> Timolol, Propranolol <i>Selektiv:</i> Metoprolol, Atenolol, Bisoprolol, Nebivolol	C07AA/ C07AB
Beta-Adrenozeptor-Antagonisten und Thiazide	Bisoprolol + Thiazide, Metoprolol + Thiazide	C07BB

**Tabelle 22: Im Medikationsassessment relevante Beta-Adrenozeptor-Antagonisten (selektiv und nichtselektiv) und Kombinationen mit ATC-Codes aus [110]**

Viele Typ-2-Diabetiker werden auch mit Diuretika oder AT<sub>1</sub>-Antagonisten und Kombinationen behandelt. Diese Wirkstoffgruppen sind in Tabelle 23 gelistet.

Wirkstoffgruppe	Wirkstoffe	ATC-Code
Diuretika	Hydrochlorothiazid, Xipamid, Furosemid, Piretanid, Torasemid, Spironolacton, Eplerenon, Amilorid, Triamteren	C03AA/ C03BA/ C03CA/ C03DA/ C03DB
AT <sub>1</sub> - Antagonisten, rein	Losartan, Valsartan, Candesartan	C09DA
AT <sub>1</sub> - Antagonisten und Diuretika	Losartan + Diuretika, Valsartan + Diuretika, Candesartan + Diuretika	C09DA
AT <sub>1</sub> -Antagonisten und Calciumkanalblocker	Valsartan + Amlodipin, Losartan + Amlodipin	C09DB
AT <sub>1</sub> -Antagonisten, andere Kombinationen	Valsartan + Amlodipin + Hydrochlorothiazid	C09DX

**Tabelle 23:** Im Medikationsassessment relevante Diuretika und Angiotensin-II-Antagonisten (einschließlich Kombinationen) mit ATC-Codes aus [110]

Weitere Antihypertonika und Koronartherapeutika sowie Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, die beim untersuchten Patientenkollektiv eine Rolle spielen, finden sich in den Tabellen 24 und 25.

Wirkstoffgruppe	Wirkstoffe	ATC-Code
Imidazolin-Rezeptor-Agonisten	Moxonidin, Clonidin	C02CA
Alpha-Adrenozeptor-Antagonisten	Doxazosin, Urapidil, Prazosin	C02CA

**Tabelle 24:** Im Medikationsassessment relevante Antihypertonika aus [110]

Wirkstoffgruppe	Wirkstoffe	ATC-Code
Calciumkanalblocker	Amlodipin, Felodipin, Nifedipin, Lercanidipin, Verapamil, Diltiazem	C08C
Calciumkanalblocker und Diuretika	Nifedipin + Diuretika, Verapamil + Diuretika	C08GA
Herzglykoside	Digitalisglykoside	C01AA
Weitere Koronartherapeutika		C
Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	HMG-CoA-Reduktase-Hemmer/ Statine (Simvastatin, Pravastatin, Atorvastatin, Fluvastatin);  Fibrate (Bezafibrat, Fenofibrat)	C10AA/ C10AB

Tabelle 25: Im Medikationsassessment relevante Calciumkanalblocker und weitere Koronartherapeutika aus [110]

### Das Nervensystem beeinflussende Wirkstoffgruppen

In der folgenden Tabelle werden alle im Medikationsassessment relevanten Wirkstoffgruppen, die durch ihre pharmakologische Wirkung Einfluss auf das Nervensystem haben, dargestellt.

Wirkstoffgruppe übergeordnet	Wirkstoffgruppe untergeordnet/ Wirkstoffe	ATC-Code
Analgetika	Opioide, andere Analgetika und Antipyretika	N02A/ N02B
Antiepileptika	Barbiturate und Derivate, Carboxamid-Derivate, Fettsäure-Derivate	N03A
Antiparkinsonmittel	Anticholinergika, Dopaminerge Mittel	N04A/ N04B
Psycholeptika	Antipsychotika, Anxiolytika	N05A/ N05B
Hypnotika und Sedativa	Barbiturate, Benzodiazepin-Derivate, Zopiclon, Zolpidem	N05C
Psychoanaleptika (Antidepressiva)	Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer, Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Monoaminoxidase-A-Hemmer	N06A
Antidementiva	Cholinesterase-Hemmer, Memantin	N06D
Antivertiginosa	Betahistin, Sulpirid	N07C

**Tabelle 26:** Im Medikationsassessment relevante, das Nervensystem beeinflussende Wirkstoffgruppen mit ATC-Codes aus [110]

### Das Muskel- und Skelettsystem beeinflussende Wirkstoffgruppen

Des Weiteren werden viele Typ-2-Diabetiker dauerhaft mit Medikamenten behandelt, die das Muskel- und Skelettsystem beeinflussen. In Tabelle 27 sind alle relevanten Wirkstoffgruppen mit ATC-Codes dargestellt.

Wirkstoffgruppe übergeordnet	Wirkstoffgruppe untergeordnet/ Wirkstoffe	ATC-Code
Antiphlogistika und Antirheumatika	Butylpyrazolidine, Essigsäure-Derivate und verwandte Substanzen, Oxicame, Coxibe, Methotrexat	M01
Muskelrelaxantien	Baclofen, Tizanidin, Tolperison, Tetrazepam	M03A
Gichtmittel	Urikostatika (Allopurinol, Febuxostat), Urikosurika (Benzbromaron)	M04A
Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen	Bisphosphonate (Alendronsäure, Ibandronsäure)	M05B

**Tabelle 27:** Im Medikationsassessment relevante das Muskel- und Skelettsystem beeinflussende Wirkstoffgruppen mit ATC-Codes aus [110]

### Weitere relevante Wirkstoffgruppen

Alle weiteren, im Medikationsassessment relevanten Wirkstoffgruppen, die zur Behandlung von Begleiterkrankungen beim hier betrachteten Patientenkollektiv eine Rolle spielen und regelmäßig in der Apotheke bezogen wurden, werden in Tabelle 28 zusammengefasst.

Wirkstoffgruppe übergeordnet	Wirkstoffgruppe untergeordnet/ Wirkstoffe	ATC-Code
Urologika	Mittel bei häufiger Blasenentleerung (Oxybutynin), Alpha-Adrenozeptor-Antagonisten (Tamsulosin, Doxazosin)	G04B/ G04C
Antacida	Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol, Esomeprazol	A02A
Antithrombotische Mittel	Warfarin, Phenprocoumon, Heparin, Enoxaparin, Acetylsalicylsäure	B01A
Antibiotika zur systemischen Anwendung	Tetracycline, Betalactam-Antibiotika, Amphenicole, Sulfonamide und Trimethoprim, Makrolide, Aminoglykosid-Antibiotika, Chinoline	J01
Corticosteroide zur systemischen Anwendung	Mineralo- und Glucocorticoide (Aldosteron, Prednisolon)	H02A
Schilddrüsenhormone und Thyreostatika	Levothyroxin-Natrium, Carbimazol, Thiamazol	H03AA/ H03B
Antineoplastische Mittel, Hormonantagonisten und Immunsuppressiva	Cyclophosphamid, Tamoxifen, Flutamid, Azathioprin, Ciclosporin, Tacrolimus	L01A/ L02B/ L04A
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	Desloratadin	R06A
Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen zur systemischen Anwendung	Theophyllin	R03D

**Tabelle 28: Weitere im Medikationsassessment relevante Wirkstoffgruppen mit ATC-Codes aus [110]**



### 2.5.2.2.3. Auswahl handelsüblicher Diagnostika

Nachfolgend ist eine Übersicht handelsüblicher und im Assessment relevanter Diagnostika, insbesondere Blutzuckerteststreifen, dargestellt. Die Plasmaglukoseselbstmessung (SMBG) dient der Feststellung von Blutzuckerentgleisungen und somit als Selbstkontrolle für den Patienten. Wichtig ist auch der Trainingseffekt, da Patienten durch SMBG unmittelbar die Auswirkung von körperlicher Aktivität, Gewichtsabnahme oder den Einfluss einzelner Nahrungsmittel auf den Blutzuckerspiegel erkennen können.

Verschiedenste Diagnostika und Tests zur Diagnose oder Kontrolle des Diabetes mellitus sind der ATC-Hauptgruppe V Varia zugeordnet. Diese ist wiederum in unterschiedliche Untergruppen gegliedert (siehe Tabelle 29).

Bedeutung	ATC-Code
Allergene	V01
Alle übrigen therapeutischen Mittel	V03
Diagnostika	V04
Allgemeine Diätetika	V06
Alle übrigen nichttherapeutischen Mittel	V07
Kontrastmittel	V08
Radiodiagnostika	V09
Radiotherapeutika	V10
Wundverbände	V20

**Tabelle 29: Hauptgruppe Varia mit Untergruppen aus [110]**

Die Untergruppe Diagnostika (ATC-Code 04) ist wiederum in die beiden Gruppen Urin-Tests (V04B) und andere Diagnostika (V04C) gegliedert. Alle Diabetes-Tests (V04CA), wie zum Beispiel Blutzuckerteststreifen, sind der Gruppe „Andere Diagnostika“ untergeordnet (siehe Tabelle 30, Seite 78).

ATC-Code	Bedeutung	DDD-Info
V04CA01	Tolbutamid	
V04CA02	Glucose	
V04CA03	Glucose-Testzone, Blut	Standard: 1 Test
V04CA04	Glucose-Testzone, Urin	Standard: 1 Test
V04CA05	Keton-Testzone, Blut	Standard: 1 Test
V04CA06	Keton-Testzone, Urin	Standard: 1 Test
V04CA07	Glucose-Keton-Testzone, Urin	Standard: 1 Test
V04CA08	Glykohämoglobin-Testzone	Standard: 1 Test

**Tabelle 30: Übersicht Diabetes-Tests mit ATC-Code V04CA aus [110]**

Eine Auswahl handelsüblicher und im Assessment relevanter Blutzucker- und Urintests mit den entsprechenden Herstellern ist in Tabelle 31 dargestellt.

Bezeichnung	ATC-Code	Hersteller
Accu-Chek	AV04CA02	Roche Diagnostics
BG Star	AV04CA02	Sanofi-Aventis
Combur Test	AV04B	Roche Diagnostics
Contour	AV04CA02	Bayer
Diabur Test 5000	AV04B	Roche Diagnostics
Diastix	AV04B	Bayer
Elite Sensoren	AV04CA02	Bayer
Freestyle	AV04CA02	Abbott
Gluko Check	AV04CA02	Aktivmed

Glucomen Sensor	AV04CA02	Berlin Chemie
Ketostix	AV04B	Bayer Vital
Ketur Test	AV04B	Roche Diagnostics
One Touch	AV04CA02	LifeScan

**Tabelle 31: Auswahl handelsüblicher und in der Apotheke gängiger Blutzucker- und Urintests aus [110]**

## **2.6. Die Rolle des Apothekers**

Neue moderne integrierte Versorgungskonzepte mit einem umfassenden, interdisziplinären Ansatz bei Prävention und Behandlung sowie die aktive Einbindung von Patientinnen und Patienten werden gefordert [2]. Der Apotheker kann dabei als Versorgungsmanager eine zentrale Rolle einnehmen und einen wichtigen Beitrag zur rechtzeitigen Identifizierung (kardio-) vaskulär gefährdeter Patienten, zur Vermeidung von Folgeschäden und damit zur Verbesserung der Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern leisten.

### **3. Material und Methoden**

Im Folgenden werden die notwendigen Methoden und Vorgehensweisen dargelegt, die zur Untersuchung der Fragestellung, inwieweit und mit welchen Methoden der Apotheker als Versorgungsmanager die Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern positiv beeinflussen kann, angewendet werden.

#### **3.1. Datenquelle**

Basis für die Datenanalyse (einschließlich Medikationsanalyse) sind die Daten aus der Patientendatei folgender drei Apotheken in Bruchsal:

- St. Georg Apotheke
- Michaelsberg Apotheke
- Da Vinci Apotheke

Diese drei Apotheken befinden sich nicht in einem Haupt- und Filialapotheken-Verbund, sondern verwenden als eigenständige Apotheken lediglich dasselbe Warenwirtschaftssystem und sind in den jeweils anderen Apotheken als Co-Apotheke gelistet. Somit hat jede der drei Apotheken Einblick in die Warenbestände und Zugriff auf alle Daten der jeweils anderen. Die Datenerfassung für diese Arbeit findet in der St. Georg Apotheke statt. Erfasst werden jedoch alle Patienten, die in einem definierten Zeitraum Antidiabetika kaufen, aus allen drei Apotheken.

#### **3.2. Patientenauswahl**

Zunächst sollen für die nachfolgende Analyse des Versorgungsalltags von Typ-2-Diabetikern alle Patienten, die Antidiabetika mit ATC-Code A10 in der Apotheke bezogen haben, erfasst werden. Voraussetzung dafür ist, dass die Patienten bereits als Apothekenkunden aufgenommen und die Patientendaten in der Patientendateiverwaltung des Warenwirtschaftssystems der Apotheke angelegt sind. Vorab ist eine schriftliche Einwilligungserklärung zur Datenspeicherung vom Kunden einzuholen und in der Apotheke aufzubewahren. Sobald der Kunde zur Datenspeicherung in der Apotheke schriftlich eingewilligt hat, ist die Apotheke berechtigt die Daten ins System aufzunehmen und zu speichern. Ansonsten ist die Patientenauswahl zu Beginn der Datenerfassung durch keine weiteren Parameter beschränkt.

#### **3.3. Datenerfassung**

##### **3.3.1. Warenwirtschaftssystem und EDV für Apotheken**

Zur Datenerfassung, die die Basis für die anschließende Datenanalyse bildet, wird das Warenwirtschaftssystem und die EDV für Apotheken von Awinta und dessen zum Zeitpunkt der Auswertung im Jahr 2013 aktuelle Version INFOPHARM Profiline 2.3-6/1 verwendet.

Mit Hilfe dieses Systems können Kernprozesse in der Apotheke optimiert und bei Bedarf automatisiert werden. Verwandte Themen werden praxisorientiert in Center-Menüs gebündelt, so kann auf zusammenhängende Informationen einfach zugegriffen werden [113]. Kundendaten können im Kunden-Center in der Patientendateiverwaltung in einem Kunden- und Stammsatz gespeichert und jederzeit aufgerufen werden. Die Erstellung von Listen nach bestimmten Kriterien kann im Report-Center unter „Listen“ und „Listenerzeugung“ vorgenommen werden. Hier hat der Anwender anhand der vorher im System hinterlegten Patientendaten die Möglichkeit eine Listendefinition zu hinterlegen und eine Liste zu erstellen.

### **3.3.2. Listenerzeugung und -definition**

Im Kunden-Center des INFOPHARM-Programms können, nach Einholung der schriftlichen Einwilligungserklärung, Patientendaten gespeichert und verwaltet werden. Neben wichtigen Patientendaten wie Name, Vorname, Geburtsdatum und Adresse sowie Versichertenstatus und Kostenträger, können auch alle vom Kunden bezogenen Präparate (Medikamente, Diagnostika, Hilfsmittel, Kosmetika, etc.) gespeichert werden. So kann der Apotheker beispielsweise die Medikation jedes gespeicherten Patienten auf mögliche Wechselwirkungsgefahr überprüfen und nachvollziehen, ob der Patient seine Medikamente in regelmäßigen Abständen in der Apotheke bezieht und demnach auch compliant einnimmt.

Als Grundlage für die nachfolgende Datenanalyse wird eine Liste erstellt, die alle in der Apotheke gespeicherten Diabetiker und deren gesamte, in den Apotheken bezogene, Medikation und Diagnostika mit den entsprechenden Apothekenverkaufspreisen (brutto) über einen Zeitraum von vier Jahren (siehe Abbildung 18: Auswahlkriterium 3) erfasst. Es wird bewusst ein Zeitraum von vier Jahren gewählt, um die Regelmäßigkeit der Einkäufe und dementsprechend auch die medikamentöse Therapie der einzelnen Diabetiker besser nachvollziehen zu können.

Ausschließlich zum Zwecke dieser wissenschaftlichen Arbeit wird in der St. Georg Apotheke über das Report-Center des Warenwirtschaftssystems von Awinta anhand des Kunden- und Stammsatzes eine Listendefinition für die Diabetikerliste mit entsprechenden Auswahlkriterien erstellt (siehe Abbildung 18). Die Kundendaten liegen bereits in der Apotheke vor und werden nicht explizit für diese Arbeit erfasst.

Die Diabetikerliste, die erstellt wird, beinhaltet neben den Patientendaten, (Kundennummer, Nach- und Vorname sowie Versichertenstatus) Auswahlkriterien wie das Datum bzw. den Zeitraum, über welchen die in der Apotheke abgegebenen Antidiabetika angezeigt werden sollen, sowie die relevanten IMS Warengruppen.

Mit dem Festlegen von Auswahlkriterium 2 – das bedeutet das Hinterlegen der angegebenen IMS Warengruppen – werden in dieser Liste nur die Patienten erfasst, die ein zu diesen Warengruppen zugehöriges Medikament bzw. Antidiabetikum in dem angegebenen Zeitraum (1.1.2009 bis 31.12.2012) in der Apotheke bezogen haben. Es wird somit die gesamte Medikation, die unter dem entsprechenden Patientennamen innerhalb dieses vierjährigen Zeitraums gespeichert ist, alphabetisch sortiert nach Nachname des Kunden, gelistet.

```

Schriftart 17 Zeichen/Zoll, Zeilenabstand normal
Aufzulistende Attribute
aus Patientendatei, Kunden-, Stamms. nach Pzn, Knr
  1: Kundennummer      2: Nachname      3: Vorname
  4: Name              5: PZN Stamm     6: IMS Warengruppe
  7: Datum
Sortierung nach
  Nachname              Vorname          Datum
Auswahlkriterium 1:
  Datum > 31.12.08
Auswahlkriterium 2:
  ( ( IMS Warengruppe > 1091 & IMS Warengruppe < 1110 ) | ( IMS Warengruppe > 117
0 & IMS Warengruppe < 1178 ) | IMS Warengruppe = 1172 ) Allgem.Kennz = D
Auswahlkriterium 3:
  ( Datum > 31.12.10 ) & ( Datum < 01.01.12 )

Eingabe: J = JA, N = NEIN, ESC, F1
Noch eine Listendefinition ?
  
```

Abbildung 18: Der Diabetikerliste zugrundeliegende Listendefinition mit allen relevanten Auswahlkriterien

Zudem werden die Diabetiker zur besseren Identifizierung, nicht nur zum Zwecke dieser Arbeit, sondern auch für den Apothekenalltag, mit einem Allgemeinen Kennzeichen „D“ für Diabetiker in der Patientendateiverwaltung des Kunden-Centers versehen. Die Kennzeichnung wird im Report-Center des Warenwirtschaftssystems über eine Massenänderung (MonaLisa) vorgenommen und als weiteres Auswahlkriterium in die Listendefinition aufgenommen (siehe Abbildung 18). Die Listenergänzung um das Allgemeine Kennzeichen findet über den Kundensatz nach Nummer statt (siehe Abbildung 19).

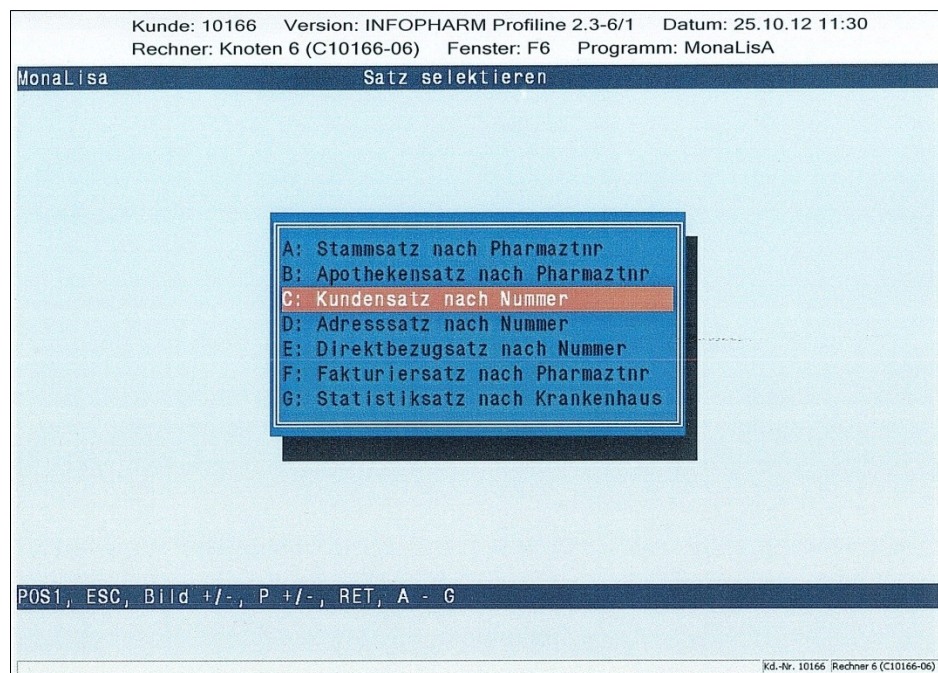


Abbildung 19: Listenergänzung über Kundensatz nach Nummer



Anschließend wird das Attribut ausgewählt, um welches die Liste ergänzt werden soll. Das Allgemeine Kennzeichen ist mit der Feldnummer 33 hinterlegt und wird als Eintrag eingegeben.

Kunde: 10166 Version: INFOPHARM Profiline 2.3-6/1 Datum: 25.10.12 11:33  
Rechner: Knoten 6 (C10166-06) Fenster: F6 Programm: MonaLisa

Auswahl	Attribut aus	Kundensatz nach Nummer
1-Kundennummer	2-Geschlecht	3-Kundenausweis
4-komplett	5-Anrede	6-Titel
7-Nachname	8-Vorname	9-Station/Abteilung
10-Ansprechpartner	11-Briefanrede	12-Straße
13-Land	14-Postleitzahl	15-Ort
16-Postfach	17-angelegt am	18-Geburtstag
19-Geburtsmonat	20-Geburtsjahr	21-Izt. Kontakt
22-Status	23-letzte Änder	24-Telefon 1
25-Bundesland A+V	26-Telefax	27-befreit
28-Sozialvers.Nr	29-befreit bis	30-Kundengr. PD
31-Preisbasis	32-Kreditkunde	33-Allgem. Kennz
34-Kontonummer	35-Bankleitzahl	36-Bankverzug
37-Kreditkarte	38-Kundengr. Fakt	39-Familienpunkte
40-Kostenstelle	41-Aufschl. o/oo	42-Rabatt o/oo
43-Punkteklasse	44-Gebietskennz	45-Ums. lf. Mon
46-Ums. Vormonat	47-Ums. vor 2 M	48-Ums. lf. Jahr
49-Ums. Vorjahr	50-Ums. vor 2 J	51-Zuzahlungen

Eingabe: Zahl (1 - 51), Bild+, RET, ESC, F1  
Feldnummer des 1.ten Eintrages ?

Kd.-Nr. 10166 Rechner 6 (C10166-06)

Abbildung 20: Ergänzung des Allgemeinen Kennzeichen "D" zur Kennzeichnung und Identifizierung der Diabetiker

Jeder Patient, der im Zeitraum vom 1.1.2009 bis 31.12.2012 in den oben genannten IMS Untergruppen zugeordnetes Antidiabetikum in der Apotheke bezogen hat, ist in der Patientendatei entsprechend mit dem Allgemeinen Kennzeichen „D“ versehen.

Die der Diabetikerliste zugrundeliegende Listendefinition wird in einem weiteren Schritt um weitere Attribute wie Geburtsdatum, Artikelbezeichnung, Anbieter bzw. Hersteller und Apothekenverkaufspreis (Apo-VK) erweitert.

Aufgrund dessen, dass die Diabetiker bereits gekennzeichnet und schneller identifizierbar sind, müssen nun nicht noch einmal alle IMS Warengruppen einzeln in die Definition eingebracht werden, sondern es wird gezielt das Allgemeine Kennzeichen „D“ als Auswahlkriterium eingebracht. Als erstes Auswahlkriterium wird der Beobachtungszeitraum von vier Jahren gewählt.

```

Schriftart 17 Zeichen/Zoll, Zeilenabstand normal
Aufzulistende Attribute
aus Patientendatei, Kunden-, Stamms. nach Pzn, Knr
  1: Kundennummer      2: Nachname      3: Vorname
  4: Geburtstag        5: Geburtsmonat  6: Geburtsjahr
  7: Status            8: Datum        9: Apo-VK
 10: PZN Stamm        11: Name        12: Anbieter
 13: 1. Menge
Aufzusummierende Attribute
  1: 1. Menge
Auswahlkriterium 1:
  Datum > 31.12.08 & Datum < 01.01.13
Auswahlkriterium 2:
  Allgem.Kennz = D
  
```

**Abbildung 21: Erweiterte Listendefinition als Basis für das anschließende Medikationsassessment**

Die auf Basis der in Abbildung 21 zusammengestellten Definition erzeugte Liste enthält nun alle relevanten Daten und wird als Basis für die weitere Auswertung genutzt. Damit die Diabetikerliste nachfolgend in Microsoft Excel bearbeitet werden kann, wird eine CSV-Datei erzeugt. Im Report-Center unter der Rubrik „Listen“ wird die Liste in ein CSV-Format umformatiert. Die Liste wird dann über Microsoft Excel geöffnet und im Weiteren auch über Excel bearbeitet.

Zur weiteren Bearbeitung im Rahmen des Medikationsassessments werden der Liste zudem die ATC-Codes der einzelnen Präparate nachträglich zugefügt.

Die aus der ursprünglichen Diabetikerliste erstellte Excel-Datei, die als Ausgangsdatei für die weitere Datenanalyse herangezogen wird, beinhaltet alle Abverkäufe in der Apotheke von insgesamt 1.037 Diabetikern (Patienten, nicht Fälle) über einen Zeitraum von vier Jahren (1.1.2009 bis 31.12.2012).

### 3.3.3. Datenfilter

Im Folgenden werden nach bestimmten Kriterien über die Ausgangsdatei drei Filter gelegt, um

- homogene und valide Daten zu erzeugen und
- um die Datei auf die Anzahl von Diabetikern zu begrenzen, die für das anschließende Medikationsassessment geeignet sind

#### 1. Filterdurchgang

Anhand des ersten Filters werden in der Ausgangsdatei, die insgesamt 1.037 Diabetiker erfasst, alle Diabetiker, die in der Zwischenzeit (2009 bis einschließlich 2012) verstorben sind, ausgenommen. Dies betrifft 118 (11%) Diabetiker.

Der Grund hierfür ist die im Rahmen dieser Arbeit geplante und im späteren Verlauf durchgeführte Patientenbefragung. Die nach dem ersten Filtervorgang noch zu analysierende Diabetikeranzahl beträgt 919 (89%), wobei 377 (41%) Diabetiker männlich und 525 (57%) weiblich sind.



Insgesamt 17 (2%) Diabetiker sind ohne vollständigen Namen gespeichert, sodass bei diesen Diabetikern das Geschlecht nicht eindeutig zuzuordnen ist.

## **2. Filterdurchgang**

Im zweiten Filterdurchgang werden die ohne vollständigen Namen (Geschlecht nicht zuzuordnen) gespeicherten Diabetiker, die aufgrund der hinterlegten Listendefinition ebenfalls in der Ausgangsdatei erfasst sind, ausgenommen.

In diesem Fall betrifft dies von den verbliebenen 919 (100%) 17 (2%) Diabetiker. Der zweite Filter wird eingesetzt, da ohne vollständigen Namen eingespeicherte Diabetiker schlecht auswertbar sind, da keine genauen Angaben zur Person gemacht werden können.

Nach dem zweiten Filtervorgang beträgt die von insgesamt 1.037 (100%) Diabetikern noch zu analysierende Diabetikeranzahl 902 (87%).

## **3. Filterdurchgang**

Im letzten Filterdurchgang werden alle Diabetiker, die aufgrund unregelmäßiger Einkäufe nicht für das Medikationsassessment geeignet sind, nach bestimmten Kriterien ausgenommen. Dies betrifft insgesamt 435 Diabetiker.

Die 435 Diabetiker, die insgesamt weniger als vier Einkäufe von oral oder subkutan zu applizierenden Antidiabetika in Folge und zu unterschiedlichen Zeitpunkten innerhalb des untersuchten Zeitraumes (1.1.09 bis 31.12.12) sowie weniger als zwei Einkäufe von Antidiabetika pro Jahr in der Apotheke getätigt haben, werden im Assessment nicht berücksichtigt. Diese Voraussetzungen müssen gegeben sein, um eine einheitliche Basis für die Auswertung zu schaffen.

### **3.3.4. Basisdatei**

Nach dem letzten Filterdurchgang verbleiben von der ursprünglichen Ausgangsdatei mit 1.037 (100%) Diabetikern 467 (45%) Diabetiker, die grundsätzlich für die Durchführung eines Medikationsassessments in der Apotheke geeignet sind.

In der gefilterten Ausgangsdatei sind aufgrund der in der Listendefinition hinterlegten IMS Warengruppen für Insuline auch Typ-1-Diabetiker erfasst. Da zur Untersuchung der Fragestellung dieser Arbeit jedoch ausschließlich Typ-2-Diabetiker relevant sind, werden die Typ-1-Diabetiker in einem weiteren Schritt ausgenommen.

Von den insgesamt 467 (100%) für das Assessment geeigneten Diabetikern wurden 208 (44%) Diabetiker innerhalb des Beobachtungszeitraums schon einmal mit Insulin therapiert. Anschließend stellt sich die Frage, wie viele der mit Insulin behandelten Diabetiker in diesem Zeitraum zusätzlich ein orales Antidiabetikum erhalten haben und somit als Typ-2-Diabetiker identifizierbar sind. Die Anzahl derer beläuft sich auf 109 (23%).

Insgesamt 259 Diabetiker werden über den gesamten Beobachtungszeitraum den Einkäufen in der Apotheke nach ausschließlich mit oralen Antidiabetika therapiert.

Einschließlich der 109 Diabetiker, die sowohl Insulin als auch orale Antidiabetika in der Apotheke beziehen, werden demnach 368 Apothekenkunden als Typ-2-Diabetiker identifiziert (siehe Abbildung 22).

Die übrigen 99 (21%) ausschließlich mit Insulin therapierten Diabetiker können nicht sicher als Typ-2-Diabetiker identifiziert werden und werden somit einer weiteren Untersuchung bzw. Befragung unterzogen. 20 der 99 nur mit Insulin behandelten Diabetiker können definitiv als Typ-1-Diabetiker identifiziert und vom Assessment ausgeschlossen werden. Der Diabetestyp ist bekannt aus Kundengesprächen und durch gezieltes Nachfragen.

Bei 14 der 99 nur mit Insulin behandelten Diabetiker ist ein Diabetes mellitus Typ 2 diagnostiziert. Diese Information hat sich ebenfalls aus Kundengesprächen ergeben. Die übrigen 65 Diabetiker werden für das nachfolgende Assessment ausgenommen, da nicht sicher davon ausgegangen werden kann, dass ein Diabetes Typ 2 vorliegt. Die Basisdatei, die die Grundlage für alle weiteren Auswertungen darstellt, beinhaltet entsprechend die Daten von insgesamt 382 Typ-2-Diabetikern.

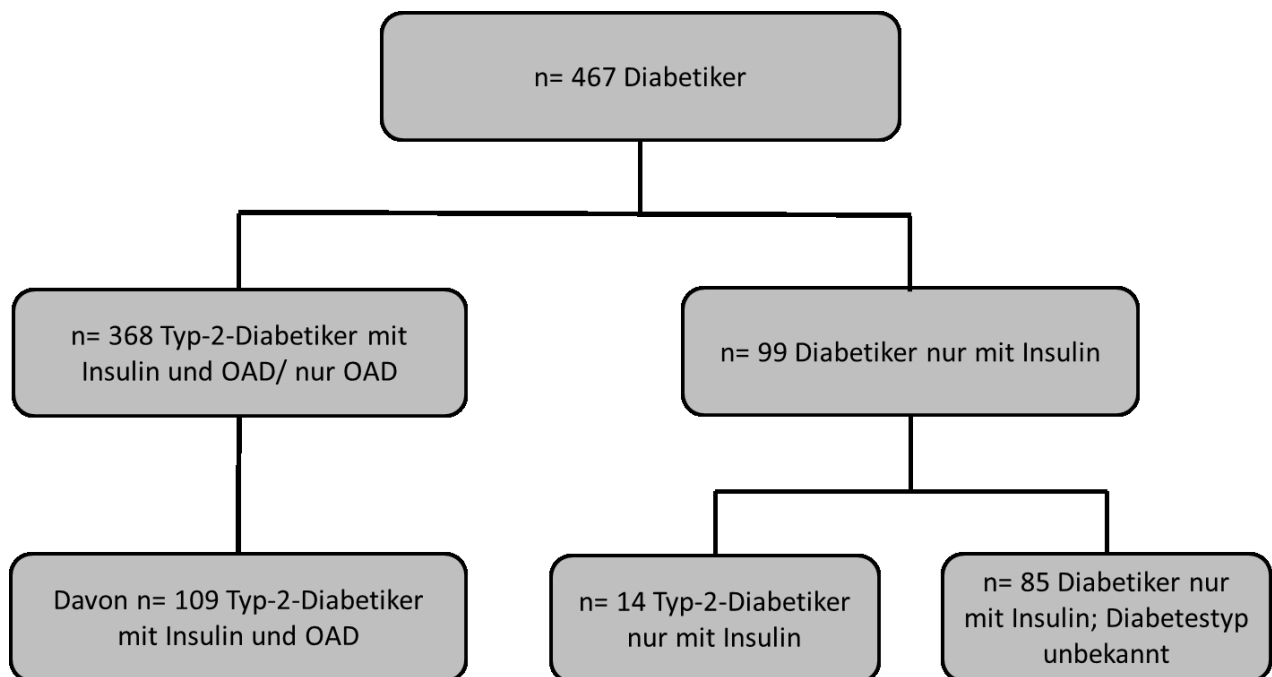


Abbildung 22: Übersicht zur Erstellung der Basisdatei mit 382 Typ-2-Diabetikern

### 3.4. Mess- und Auswerteverfahren/ Statistik

Zur Darstellung und Überprüfung der (Mess-) Ergebnisse werden nachfolgend unterschiedliche statistische Prüfverfahren, die sich an die jeweiligen Messgrößen anpassen, angewendet und in diesem Kapitel kurz vorgestellt. Die im Rahmen dieser Arbeit angewendeten Tests und graphischen Darstellungen werden mit dem Statistikprogramm Minitab 17 erstellt.

#### Deskriptive Statistik

Sind mehrere Messdaten vorhanden, wie zum Beispiel bei der Altersverteilung der untersuchten Typ-2-Diabetiker, bei der Anzahl bezogener Blutzuckerteststreifen oder bei den durch die Patientenbefragung erfassten HbA1c-Werten, werden diese mittels deskriptiver (beschreibender) Statistik dargestellt. Dazu zählt die Angabe des jeweiligen Mittelwerts, des Medians und der Standardabweichung.

##### Mittelwert

Der Mittelwert oder das arithmetische Mittel wird auch als Lagemaß einer Häufigkeits- oder Wahrscheinlichkeitsverteilung bezeichnet. Er wird berechnet, indem alle Beobachtungswerte addiert und die Summe durch die Anzahl  $n$  der Beobachtungen dividiert wird [114].

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n}$$

##### Median

Der Median oder Zentralwert bezeichnet denjenigen Messwert einer Messreihe, bei dem die der Größe nach geordneten Werte in zwei gleich große Anteile geteilt werden. Das bedeutet oberhalb und unterhalb des Medians liegt die gleiche Anzahl an Werten [114]. Ist die Anzahl  $n$  der Beobachtungswerte ungerade, so gibt es genau einen mittleren Wert und es gilt für den Median:

$$\bar{x}_{med} = x_{\left(\frac{n+1}{2}\right)}$$

##### Standardabweichung

Die Standardabweichung ist ein sehr wichtiges Maß für die Präzision. Sie gibt die Streuung der Werte einer Zufallsvariablen um ihren Erwartungswert an [114]. Ein direkter Vergleich von Standardabweichungen zur Beurteilung der Präzision ist jedoch nicht möglich, da bei größeren Werten in der Regel auch größere Standardabweichungen erhalten werden. Es darf deshalb nicht allein aus einer höheren Standardabweichung auf eine höhere Variabilität der Werte geschlossen werden [114]. Die Standardabweichung wird folgendermaßen berechnet:

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

## Graphische Darstellungen von Häufigkeitsverteilungen

Die im Folgenden ausgewerteten Daten werden in Form von Histogrammen graphisch dargestellt. Durch die Zuordnung zu Klassen werden die Daten zusammengefasst. Dieser Vorgang wird als Klassierung bezeichnet. Beim Histogramm ist neben der Anordnung und Höhe der Säulen auch deren Breite von Bedeutung, denn der Flächeninhalt repräsentiert graphisch die Klassenhäufigkeit [114]. Die Häufigkeitsverteilung der Altersstruktur, der bezogenen Blutzuckerteststreifen und die abgefragten HbA1c-Werte der untersuchten Patienten werden nachfolgend in dieser Form dargestellt.

Des Weiteren wird zur graphischen Darstellung der Lage und Streuung einer Messreihe der Boxplot (auch Box-and-Whisker-Plot) angewendet. Er eignet sich insbesondere zum visuellen Vergleich mehrerer Datensätze [114]. Bei den folgenden Auswertungen werden der Median, der arithmetische Mittelwert, der Quartilsabstand und die Spannweite dargestellt. Als Box wird ein Rechteck zwischen dem 1. und 3. Quartil (Quartilsabstand  $Q$ ) bezeichnet. Innerhalb der Box liegen somit 50% aller Werte. Der Quartilsabstand ist damit ein Maß für die Streuung der Werte und aus der Lage des Medians innerhalb der Box ist erkennbar, ob eine symmetrische oder eine asymmetrische Verteilung vorliegt. Ist Letzteres der Fall, besitzen erstes und drittes Quartil verschieden große Abstände vom Median [114].

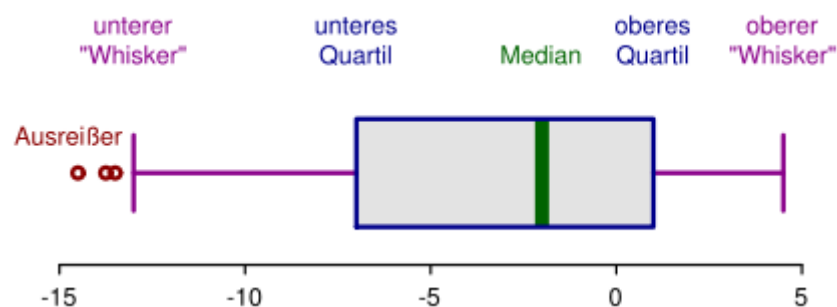


Abbildung 23: Darstellung eines Boxplots, aus [115]

Als Whisker werden die horizontalen Linien bezeichnet, deren beiden äußeren Enden die Spannweite der Messreihe beschreibt. Werte, die außerhalb dieses Bereiches liegen, werden als Ausreißer bezeichnet.

## Normalverteilung

Die Normalverteilung (Gauß-Verteilung) ist eine mathematische Funktion, die Daten beschreibt, die einer besonderen Art der stetigen, symmetrischen Verteilung folgen und sich asymptotisch der X-Achse nähern. Mit dem Mittelwert  $\mu$  und der Varianz  $\sigma^2$  wurde die Normalverteilung von Johann Karl Friedrich Gauß als wichtigster Bestandteil der kontinuierlichen Wahrscheinlichkeitsverteilungen zur Beschreibung von Messfehlern entwickelt [114]. Der Mittelwert  $\mu$  ist der Lageparameter und die Standardabweichung  $\sigma$  ist ein Parameter der Streuung. Kleines  $\sigma$  bedeutet „schlanke Glockenkurve“ und die Werte weichen nur wenig vom Mittelwert ab. Großes  $\sigma$  bedeutet „breite Glockenkurve“, d.h. die Werte weichen stärker vom Mittelwert ab.

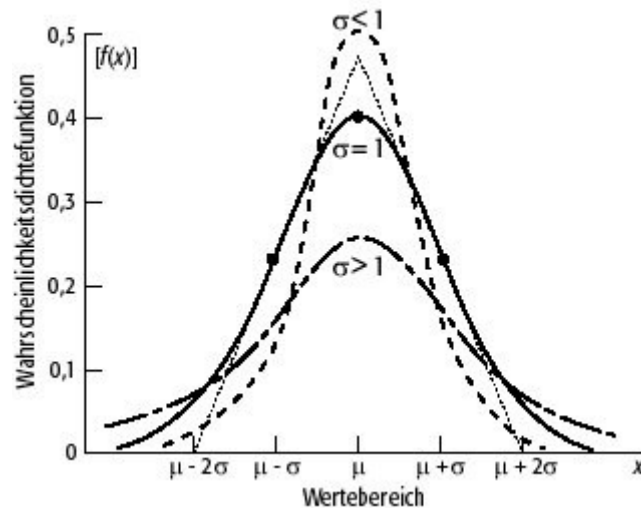


Abbildung 24: Darstellung einer Gaußschen Normalverteilung, modifiziert nach [114]

Die Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion  $f(x)$  hat bei  $x=\mu$  ihr Maximum. Die Glockenkurve ist symmetrisch bezüglich  $\mu$ . Zur Überprüfung, inwieweit die Werte vom Mittelwert abweichen und streuen, werden bei der nachfolgenden Untersuchung der Altersstruktur der untersuchten Typ-2-Diabetiker die Werte in Form einer Normalverteilung dargestellt.

### Auswertung mittels statistischer Vergleiche

Zur Überprüfung zweier Messreihen auf statistische Signifikanz wird in den Kapiteln 4.3.5. *Diagnostika* und 4.4. *Patientenbefragung* der Zwei-Stichproben-t-Test angewendet. Er prüft anhand der Mittelwerte zweier Stichproben, ob die Mittelwerte gleich sind oder statistisch signifikant voneinander abweichen [114].

#### Fragestellung

Ist eine empirische Mittelwertsdifferenz signifikant oder ist sie zufällig beobachtet worden?

#### Nullhypothese

Die Mittelwerte der beiden Stichproben unterscheiden sich zufällig.  $H_0: \mu_1 = \mu_2$

#### Alternativhypothese

Die Unterschiede sind nicht zufällig, d.h. sie sind wirklich vorhanden.  $H_1: \mu_1 \neq \mu_2$ , wobei  $\mu_1 < \mu_2$  oder  $\mu_1 > \mu_2$  sein kann.

Zum Vergleich zweier Gruppen in Bezug auf die von den Patienten bezogene Teststreifenmenge oder die abgefragten HbA1c-Werte werden zudem die Mittelwerte mit Konfidenzintervall, das die Präzision der Lageschätzung eines Parameters (Mittelwert) angibt, in Form von Fehlerbalkendiagrammen graphisch dargestellt. Das Konfidenzniveau von 95% zeigt, dass (mindestens) 95% aller auf den gemessenen Daten basierenden Konfidenzintervalle den wahren Wert der zu messenden Population beinhalten. Der t-Test dient anschließend zur Verifizierung des vermuteten Ergebnisses.

## **4. Analyse des Versorgungsalltags von Typ-2-Diabetikern**

### **4.1. Allgemeines**

Der Diabetes mellitus Typ 2 geht mit einer hohen Prävalenz und Inzidenz einher. Zu den bereits mehr als sechs Millionen Betroffenen kommen jährlich etwa 300.000 Neuerkrankte hinzu [4], [116].

Zudem gehören viele unterschiedliche Folgekomplikationen zur Diabetes Statistik [4]. Auch wenn diese hohen Zahlen oftmals nicht direkt empirisch ermittelt, sondern von kleineren Studien ausgehend, hochgerechnet werden [117], muss die Versorgungssituation von Diabetikern in Deutschland als unbefriedigend angesehen werden. Nicht zuletzt aufgrund der Tatsache, dass die bereits im Jahr 1989 in der St. Vincent Deklaration formulierten Gesundheitsziele bis heute noch immer nicht erreicht sind [49].

In der vorliegenden Arbeit wird angesichts der unbefriedigenden Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern untersucht, welchen Beitrag der Apotheker als Versorgungsmanager zur Verbesserung der Situation leisten kann.

Bevor jedoch eine Lösungsmöglichkeit erarbeitet wird, muss vorab der aktuelle Versorgungsstand analysiert sowie mögliche Schwachstellen und Versorgungslücken identifiziert werden. So kann anschließend, abgestimmt an die individuellen Versorgungsbedürfnisse, eine Lösungsmöglichkeit für eine verbesserte Prävention, Versorgung und Forschung entwickelt werden. Als Instrument zur Untersuchung der aktuellen Versorgungssituation dient die Durchführung eines umfassenden Datensassessments, welches die Untersuchung demographischer Parameter, der gesamten Medikation, der Diagnostika und der Kosten sowie eine Patientenbefragung einschließt.

Die im Folgenden unternommenen Analysen und Untersuchungen sind auf die Identifizierung der tatsächlichen Probleme im Versorgungsalltag von Typ-2-Diabetikern ausgerichtet. Der Apotheker als Arzneimittelfachmann richtet den Fokus jedoch insbesondere auf mögliche Schwachstellen in der medikamentösen Therapie.

Eine zu erwartende Schwachstelle in der medikamentösen Versorgung von Typ-2-Diabetikern ist insbesondere der Einsatz von insulinotropen Substanzen (Insuline, Sulfonylharnstoffe und Glinide), die mit erhöhtem Hypoglykämierisiko einhergehen und somit das gesamte (kardio-) vaskuläre Risikoprofil eines Diabetikers erhöhen [118].

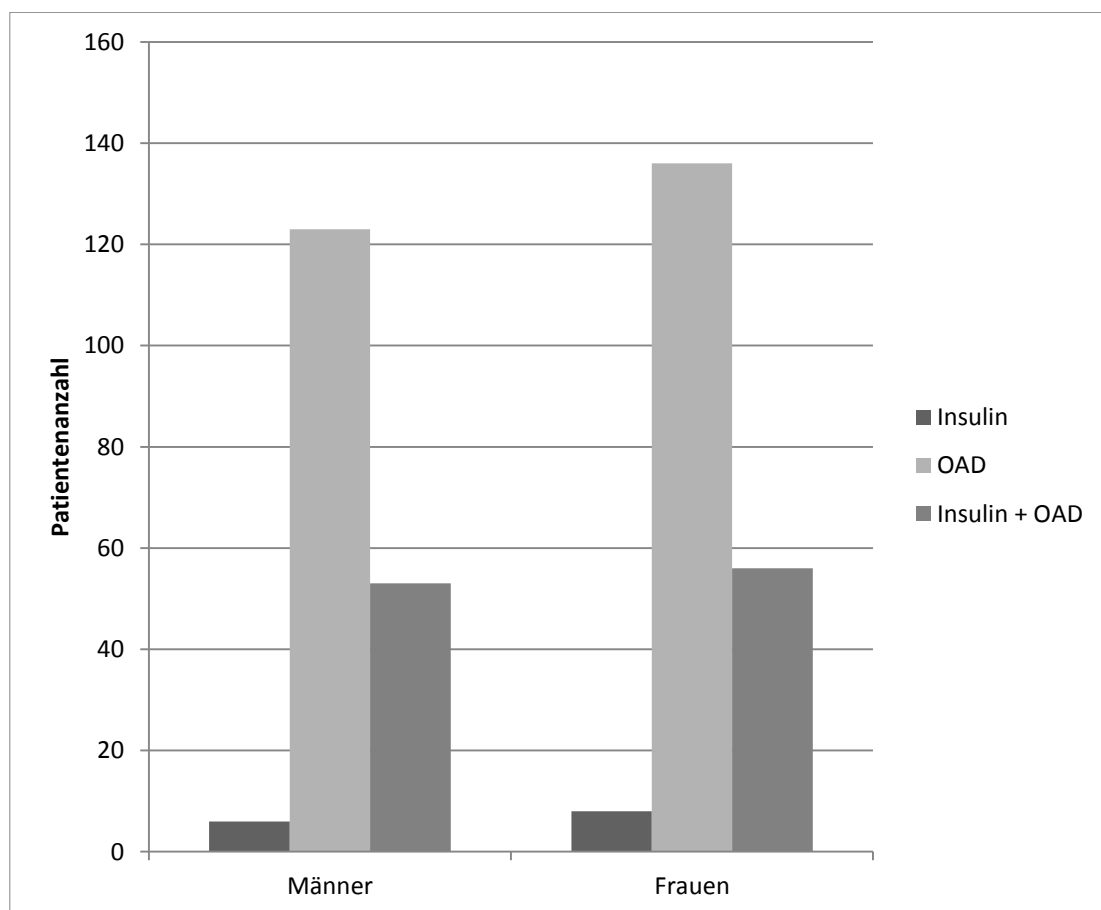
Des Weiteren wird die Komedikation, die das Hypoglykämierisiko theoretisch zusätzlich erhöhen und aufgrund pharmakodynamischer Interaktionen negative Auswirkungen auf das Risikoprofil eines Diabetikers haben kann, untersucht.

## 4.2. Patientenstammdaten

### 4.2.1. Geschlechter- und Altersverteilung

Von den 382 untersuchten Typ-2-Diabetikern sind 182 (48%) männlich und 200 (52%) weiblich. Das Geschlechterverhältnis ist somit insgesamt nahezu ausgeglichen und kann mit den Ergebnissen der Sinsheimer Diabetes-Studie [119] verglichen werden. In dieser retrospektiven Kohortenstudie zur Versorgungsqualität von Typ-2-Diabetikern in Hausarztpraxen wurden die Daten von insgesamt 518 Typ-2-Diabetikern ausgewertet. Von den untersuchten Patienten waren 47% männlich und 53% weiblich. Auch nach Angaben der Internationalen Diabetes Föderation (IDF) sind Männer und Frauen annähernd gleich häufig vom Diabetes mellitus Typ 2 betroffen [2].

Nachfolgend werden die untersuchten Typ-2-Diabetiker nach Therapieform in drei Gruppen eingeteilt. Bei der Aufteilung überwiegt bei jeder Therapieform (nur Insulin/ nur OAD einschließlich GLP-1-Analoga/ Insulin und OAD) der weibliche Anteil. Bei den ausschließlich mit Insulin therapierten Diabetikern ist der Geschlechterunterschied am größten (57,14% weiblich, 42,86% männlich).



**Abbildung 25: Geschlechterverteilung der n=382 Typ-2-Diabetiker nach unterschiedlichen antidiabetischen Therapieformen**

Das Geburtsdatum ist von insgesamt 352 (92%) Typ-2-Diabetikern bekannt. Das Alter der untersuchten Patienten liegt zum Zeitpunkt der Auswertung im Jahr 2013 zwischen dem 24. und 101. Lebensjahr, wobei das mittlere Alter bei 73,89 Jahren und der Median bei 75 Jahren liegt.

Die Standardabweichung des Durchschnittalters der 352 Typ-2-Diabetiker beträgt 11,95 (siehe Abbildung 26).

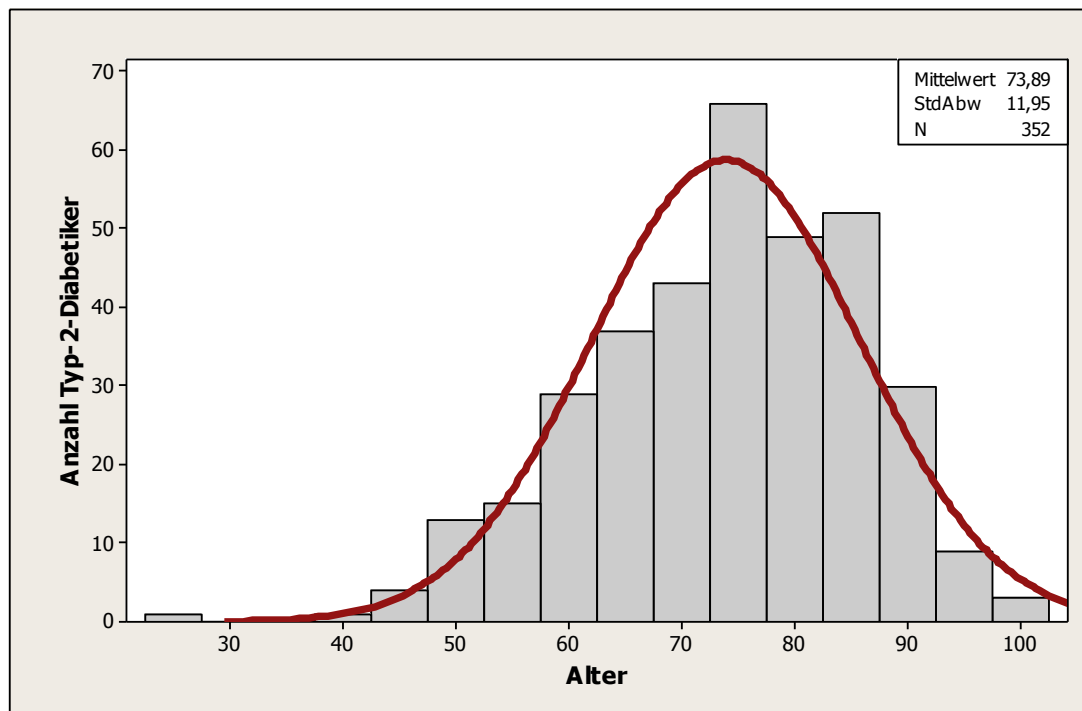


Abbildung 26: Histogramm vom Alter der 352 Typ-2-Diabetiker mit bekanntem Geburtsdatum

Bei der Altersstruktur der hier untersuchten Patienten liegt keine Normalverteilung vor. Zur Überprüfung diente der Anderson-Darling Test (siehe Abbildung 27).

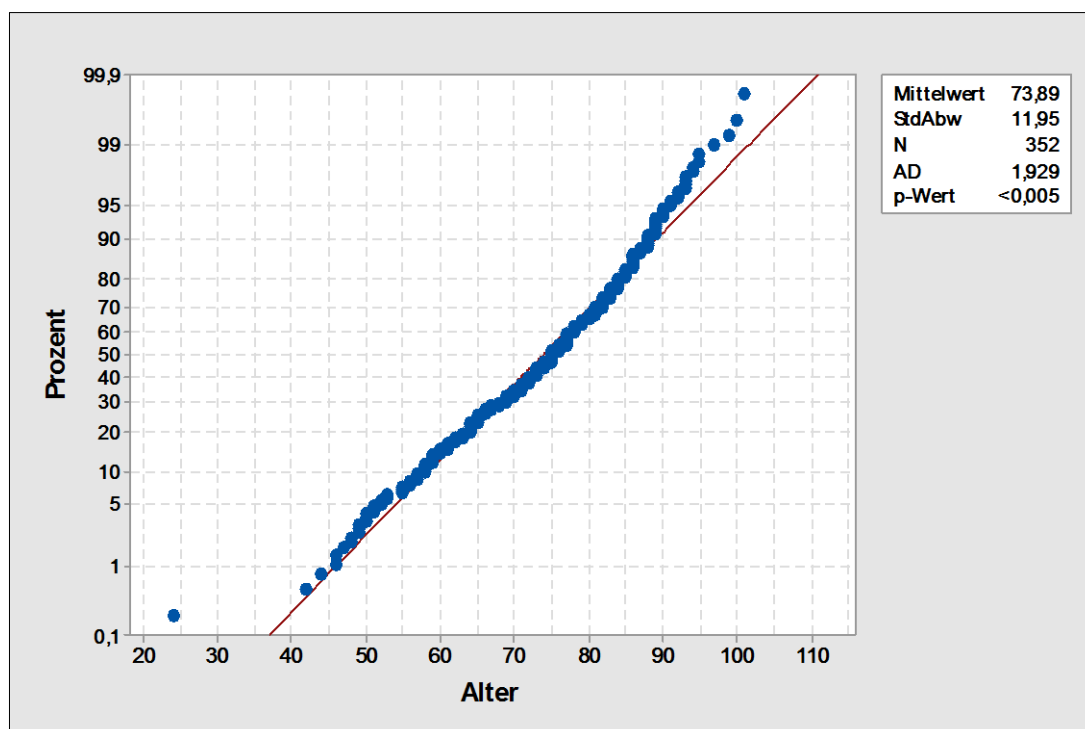


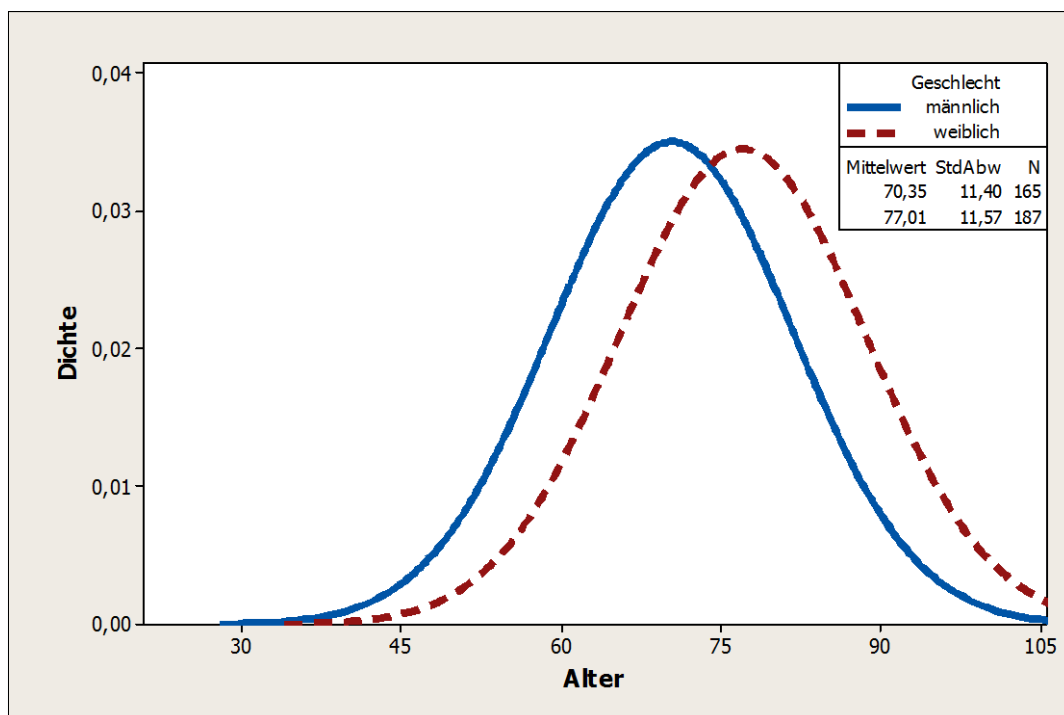
Abbildung 27: Anderson-Darling Test auf Normalverteilung



Das Alter der 165 männlichen Diabetiker mit gespeichertem Geburtsdatum liegt zwischen dem 24. und 100. Lebensjahr, das mittlere Alter beträgt 70,35 Jahre und der Median liegt bei 72 Jahren. Die 187 weiblichen Diabetiker sind zwischen 44 und 101 Jahre alt. Der Altersdurchschnitt liegt bei 77,01 Jahren und der Median bei 78 Jahren.

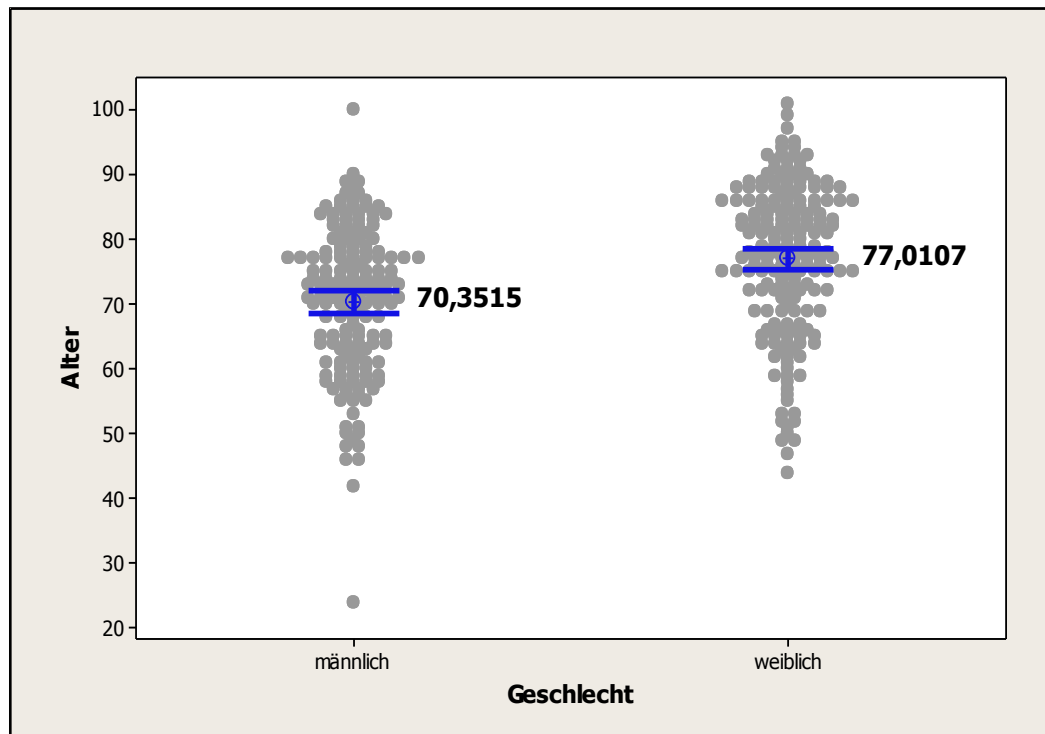
Die weiblichen Typ-2-Diabetiker sind also im Schnitt etwa 7 Jahre älter als die männlichen, was auf die durchschnittlich um fünf Jahre längere Lebenserwartung der Frauen [95] zurückzuführen ist (siehe Abbildung 28 und 29). Zudem wird der höhere Altersdurchschnitt der weiblichen Diabetiker durch die größere Anzahl der im Alten-/ Pflegeheim lebenden Frauen (80,95% weiblich und 19,05% männlich) mit höherem Durchschnittsalter, auf die im nächsten Kapitel näher eingegangen wird, beeinflusst.

Wie das Histogramm in Abbildung 28 zeigt, liegt die Standardabweichung des Durchschnittsalters der Männer bei 11,40. Die Standardabweichung des Durchschnittsalters der Frauen liegt bei 11,57.



**Abbildung 28:** Histogrammische Darstellung des Alters der Typ-2-Diabetiker mit Unterscheidung nach Geschlecht

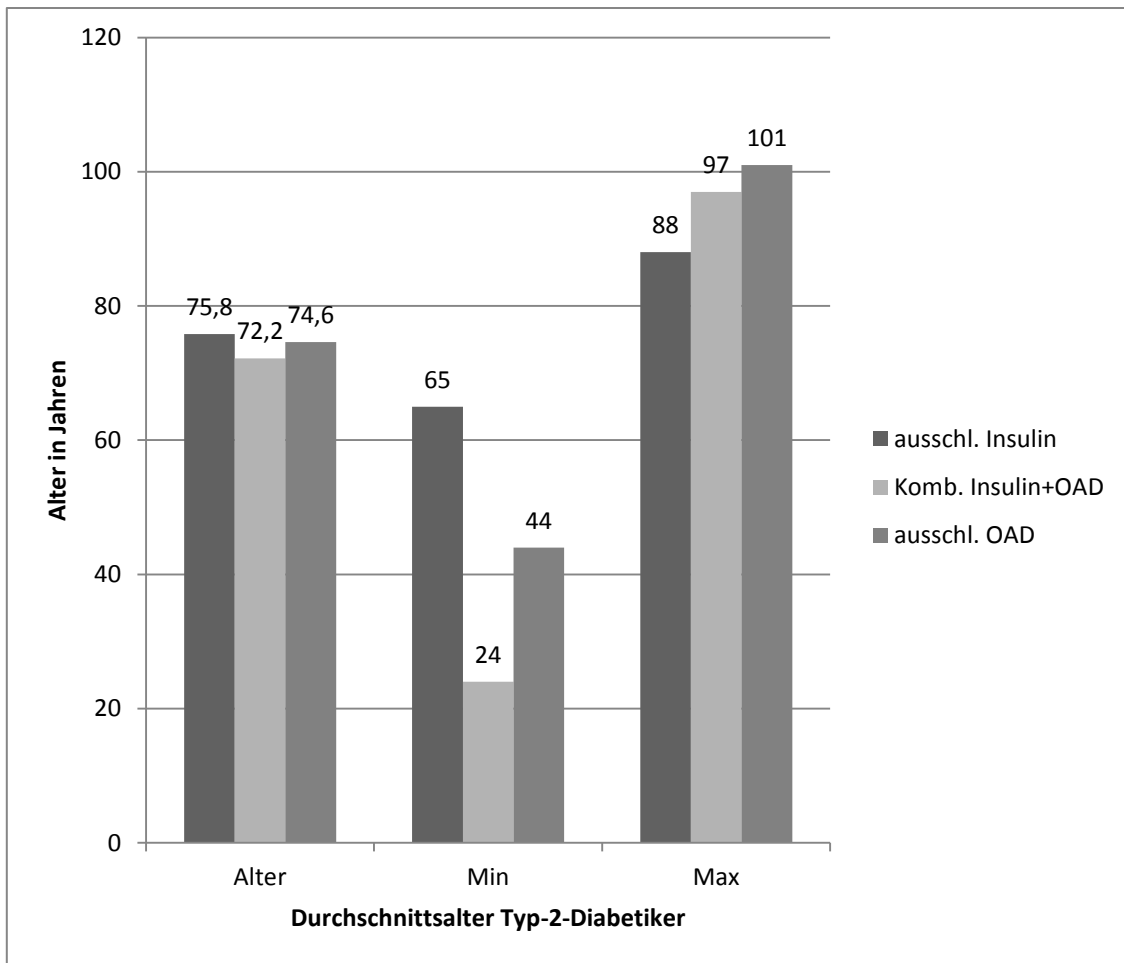
In Abbildung 29, Seite 94 ist die Altersverteilung der Diabetikerkohorte nach Geschlecht in einem Einzelwertdiagramm dargestellt.



**Abbildung 29: Einzelwertdiagramm der Altersverteilung, differenziert nach Geschlecht**

Bei den 165 männlichen Diabetikern sind zwei Ausreißer zu erkennen. Der älteste männliche Typ-2-Diabetiker ist zum Zeitpunkt der Auswertung 100 Jahre alt, der jüngste 24 Jahre. Beide weichen deutlich vom arithmetischen Mittelwert ab.

Hinsichtlich des Alters der insgesamt 382 Typ-2-Diabetiker, gibt es, differenziert nach den in Abbildung 25 dargestellten Therapieformen, keine signifikanten Unterschiede (siehe Abbildung 30, Seite 95).

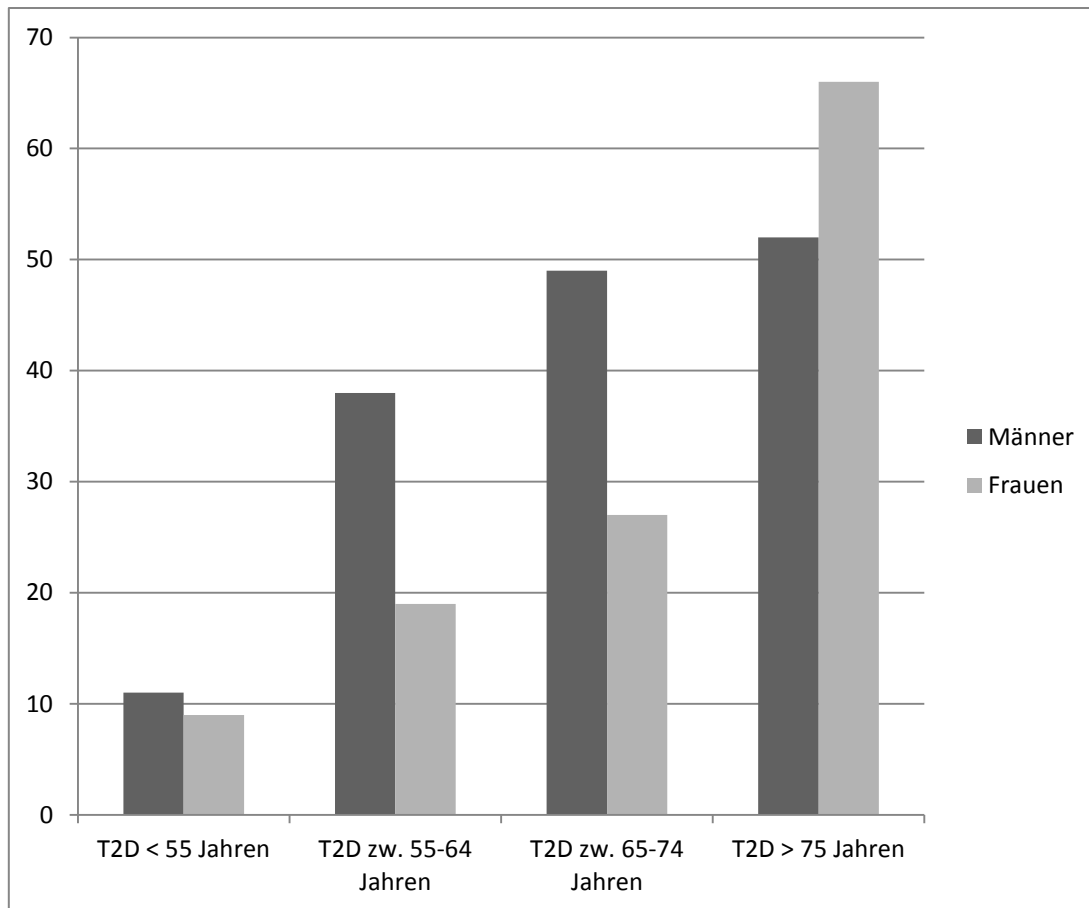


**Abbildung 30: Durchschnittsalter nach antidiabetischer Therapieform**

Die 14 ausschließlich mit Insulin therapierten Typ-2-Diabetiker sind zwischen 65 und 88 Jahre alt und mit im Mittel 75,8 Jahren am ältesten. Der Median liegt bei 82 Jahren. Dies ist mit der Tatsache, dass bei dieser Patientenkohorte mit 35,71% der Anteil der im Pflegeheim lebenden und insgesamt durchschnittlich 82,33 Jahre alten Typ-2-Diabetiker im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen am größten ist, zu erklären.

Von den 259 ausschließlich mit oralen Antidiabetika (inklusive GLP-1-Analoga) therapierten Diabetikern leben 19,69% im Alten-/ Pflegeheim. Bei den 109 sowohl mit oralen Antidiabetika als auch mit Insulin therapierten Typ-2-Diabetikern sind es 25,69%.

Bis zu einem Alter von 75 Jahren überwiegt bei den 271 Typ-2-Diabetikern mit bekanntem Geburtsdatum, die nicht im Alten-/ Pflegeheim leben, der männliche Anteil. Bei den über 75-jährigen kehrt sich das Verhältnis um und der weibliche Anteil überwiegt mit 56% (siehe Abbildung 31, Seite 96).



**Abbildung 31: Altersverteilung der 271 nicht im Altenheim lebenden Typ-2-Diabetiker, unterteilt nach Geschlecht**

Die Gründe für den größeren Anteil weiblicher Patienten mit zunehmendem Alter liegen in der demographischen Entwicklung.

Nach Angaben des Bundesinstituts für Bevölkerungsforschung liegt die Lebenserwartung bei Geburt für Männer bei 77,51 Jahren und bei Frauen bei 82,59 Jahren [120]. Die höhere Lebenserwartung bei Frauen ist somit der Grund, dass der Anteil der Frauen mit steigendem Alter zunimmt. Geht man im Jahr 2010 in Deutschland von insgesamt 81,75 Millionen Einwohnern aus, lag bei den 70- bis unter 80-Jährigen der Frauenanteil schon bei 54,9% und bei den 80- bis unter 85-Jährigen bei 62,3%. Bei Personen, die 85 Jahre oder älter waren, hatten die Frauen einen Anteil von 72,8% [121]

Die insgesamt 84 im Alten-/ Pflegeheim lebenden Typ-2-Diabetiker ausgenommen, sind 55,11% der untersuchten Patienten mit Diabetes älter als 65 Jahre (siehe Tabelle 32). In dieser Altersgruppe geht man mittlerweile von einer Diabetes-Prävalenz zwischen 20 und 30% aus, wie neue Daten zeigen [122].

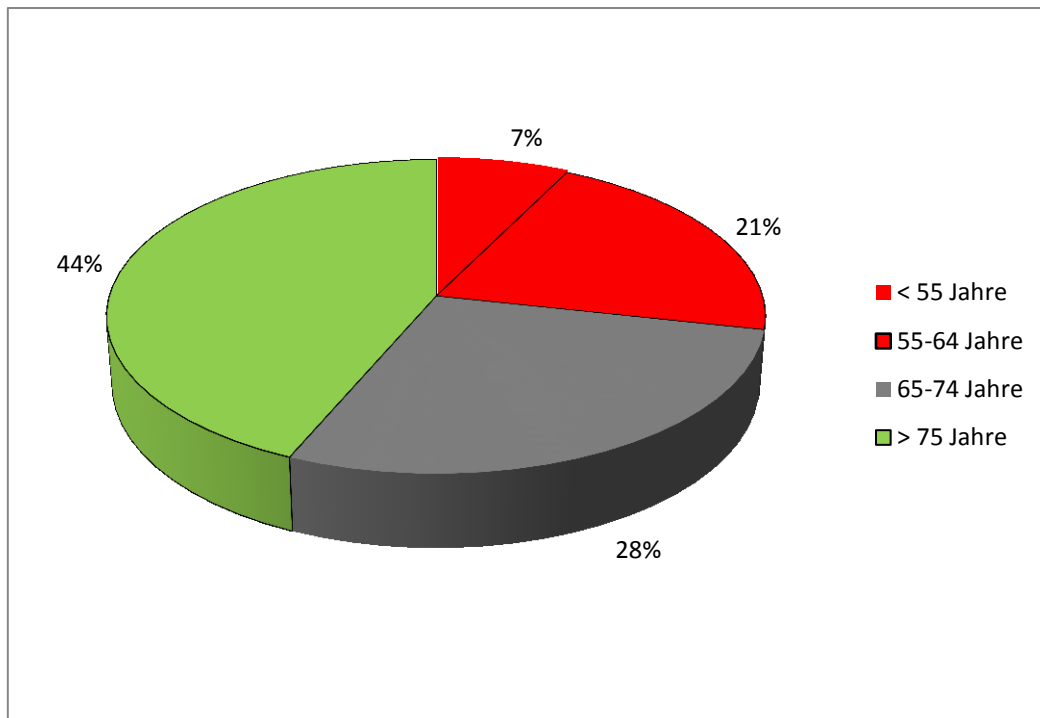
<b>Typ-2-Diabetiker mit bekanntem Geburtsdatum</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<i>T2D &lt; 55 Jahre (n=20)</i>	48,2	50	24	53
männlich (n=11)	46,6	49	24	53
weiblich (n=9)	50,1	51	44	53
<i>T2D 55-64 Jahre (n=57)</i>	60,1	60	55	64
männlich (n=38)	59,7	59	55	64
weiblich (n=19)	60,8	62	55	64
<i>T2D 65-74 Jahre (n=76)</i>	69,8	70,5	65	74
männlich (n=49)	70,3	71	65	73
weiblich (n=27)	69,0	69	65	74
<i>T2D ≥ 75 Jahre (n=118)</i>	81,2	81	75	101
männlich (n=52)	80,7	80,5	75	90
weiblich (n=66)	81,7	81	75	101

**Tabelle 32: Altersstruktur der n=271 nicht im Alten-/ Pflegeheim lebenden Typ-2-Diabetiker mit bekanntem Geburtsdatum, unterteilt in Gruppen [in Jahren]**

Für eine effektive (kardio-) vaskuläre Prävention ist es wichtig, schwere Hypoglykämien möglichst rechtzeitig zu vermeiden [123]. Im Hinblick auf die Entstehung (kardio-) vaskulärer Folgekomplikationen sollten daher insbesondere jüngere Typ-2-Diabetiker im Rahmen präventiver Maßnahmen im Fokus stehen [70].

Nach Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) spricht man in Industrieländern ab einem chronologischen Alter von 65 Jahren von einem älteren Menschen [124]. Aus diesem Grund wird im nachfolgenden Medikationsassessment ein besonderer Fokus auf diejenigen Typ-2-Diabetiker gerichtet, die jünger als 65 Jahre sind – in Abbildung 32, Seite 98 als roter Bereich gekennzeichnet – und die dementsprechend mit einer höheren Wahrscheinlichkeit mögliche Folgekomplikationen des Diabetes in Zukunft noch erleben und somit hohe Kosten für das Gesundheitssystem verursachen werden.

Insgesamt 77 (21,88%) der 352 Typ-2-Diabetiker, deren Geburtsdatum in der Apotheke bekannt ist, sind jünger als 65 Jahre (siehe Abbildung 32, Seite 98).



**Abbildung 32: Hinsichtlich kardiovaskulärer Folgekomplikationen im Fokus stehende Typ-2-Diabetiker**

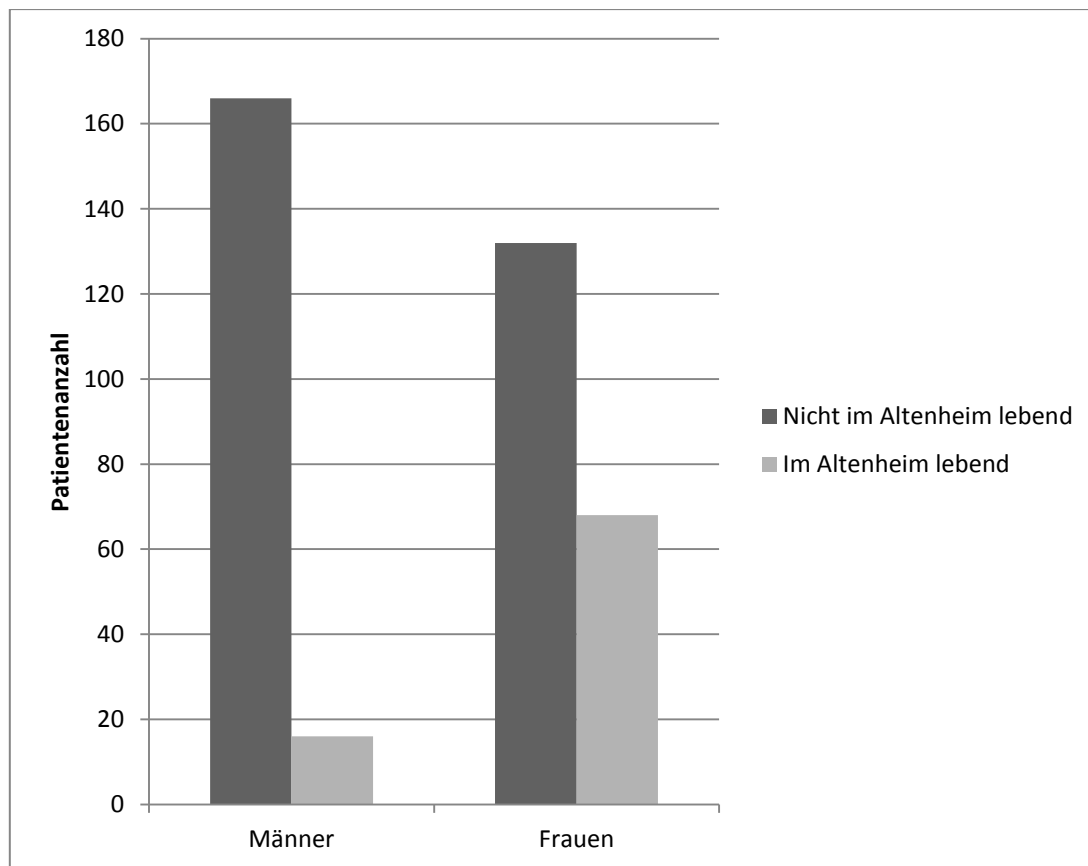
Junge Patienten mit kurzer Diabetesdauer und ohne vorbestehende kardiovaskuläre Vorerkrankungen können im Hinblick auf mikrovaskuläre Endpunkte von einer normnahen Blutzuckereinstellung unter Vermeidung schwerer Hypoglykämien profitieren [28], [70]. Voraussetzung hierfür ist der Einsatz von Antidiabetika, die keine Hypoglykämien verursachen. Im Folgenden wird unter anderem untersucht, welche Antidiabetika bei dieser Patientengruppe im Versorgungsalltag eine Rolle spielen.

#### 4.2.2. Typ-2-Diabetiker im Altenheim

Insgesamt 84 (22%) der 382 untersuchten Typ-2-Diabetiker leben in Alten-/ Pflegeheimen, zum Teil mit separierten Stationen, deren Patienten einer besonderen und intensivierten Pflege bedürfen sowie in betreuten Wohneinrichtungen.

Die medikamentöse Versorgung der Bewohner einer betreuten Wohneinrichtung findet meist über das Pflegepersonal statt, in seltenen Fällen kommen die Bewohner selbst in die Apotheke. Die nicht mobilen Patienten in den Altenheimen werden direkt von der Apotheke mit Medikamenten und Diagnostika beliefert.

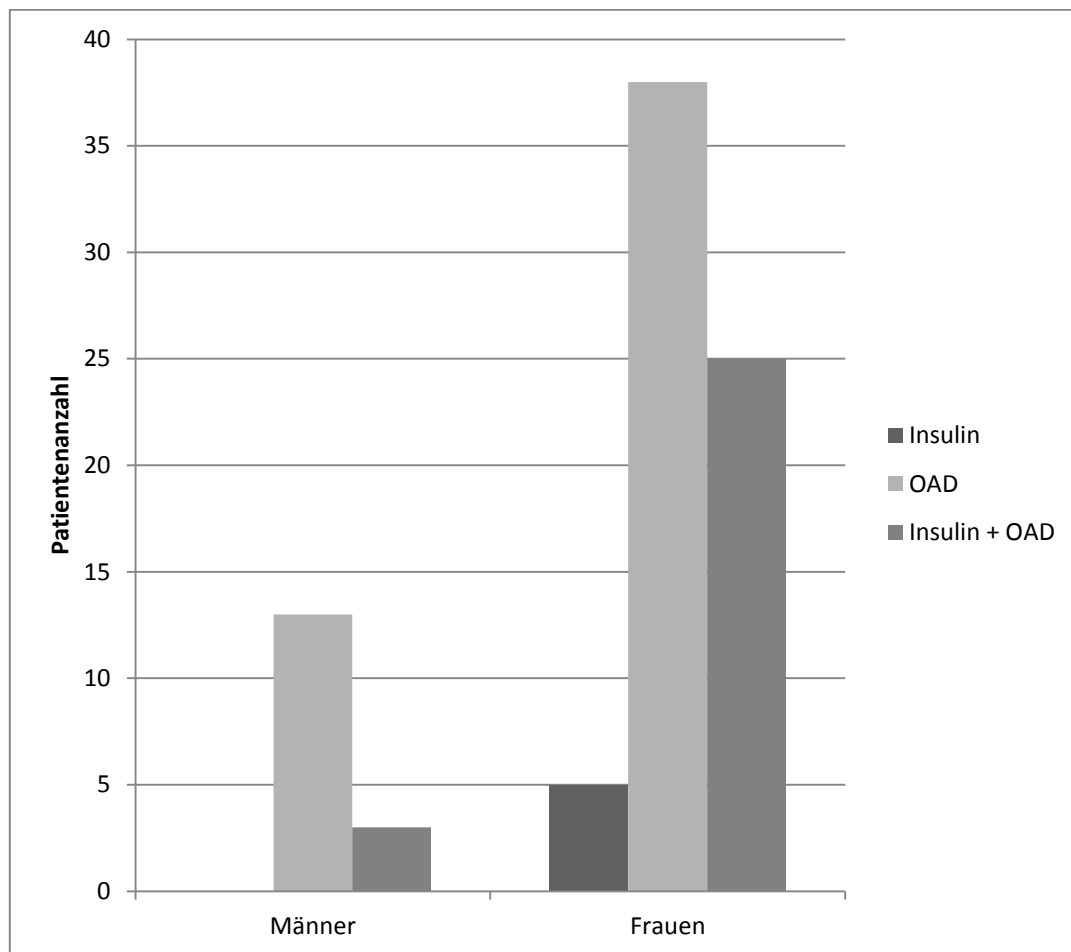
Diese Patientengruppe weist, separat betrachtet, einen deutlich höheren Anteil an weiblichen Patienten auf (80,95% weiblich, 19,05% männlich). Im Vergleich dazu überwiegt bei den übrigen 298 (78%) Apothekenkunden mit einem Typ-2-Diabetes mit 55,70% der männliche Anteil (siehe Abbildung 33).



**Abbildung 33: Geschlechterverteilung der im Altenheim lebenden Typ-2-Diabetiker im Vergleich zu nicht im Altenheim lebenden Typ-2-Diabetikern**

Aufgrund des hohen weiblichen Anteils dieser Patientengruppe, ist auch die Geschlechterverteilung nach den entsprechenden antidiabetischen Therapieformen sehr einseitig. Ausschließlich mit Insulin therapiert werden lediglich 5 weibliche Alten-/ Pflegeheimbewohner.

Auch hier werden die meisten Patienten (60,71%) mit oralen Antidiabetika therapiert (74,51% weiblich, 25,49% männlich). Therapiekombinationen, zeitgleich und zeitlich versetzt, finden sich bei insgesamt 28 (33,33%) Altenheimpatienten (89,29% weiblich, 10,71% männlich).



**Abbildung 34: Geschlechterverteilung der n=84 Typ-2-Diabetiker nach unterschiedlichen Therapieformen**

Von 81 der insgesamt 84 im Altenheim lebenden Typ-2-Diabetiker ist das Geburtsdatum in den Apotheken bekannt. Das mittlere Alter dieser Patientengruppe liegt bei 83,22 Jahren, der Median liegt bei 85 Jahren. Diese Diabetiker sind zwischen 49 und 100 Jahren alt. Die Standardabweichung liegt bei 8,46.

Im Vergleich dazu sind die übrigen, nicht im Altenheim lebenden, 271 Apothekenkunden mit Diabetes Typ 2 und bekanntem Geburtsdatum im Mittel 71,10 Jahre alt und damit deutlich jünger (siehe Tabelle 33, Seite 101). Der Median liegt bei dieser Patientengruppe bei 75 Jahren.



<b>Typ-2-Diabetiker mit bekanntem Geburtsdatum</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<i>Nicht im Altenheim (n=271)</i>	71,1	72	24	101
männlich (n=150)	69,4	71	24	90
weiblich (n=121)	73,2	75	44	101
<i>Im Altenheim (n=81)</i>	83,2	85	49	100
männlich (n=15)	80,0	80	62	100
weiblich (n=66)	84,0	85,5	49	99
<i>Total (n=352)</i>	74,0	75	24	101
männlich (n=165)	70,4	72	24	100
weiblich (n=187)	77,0	78	44	101

Tabelle 33: Altersstruktur der untersuchten Typ-2-Diabetiker [in Jahren]

#### 4.2.3. Vergleich behandelnder Ärzte (Hausarzt/ Diabetologe)

Voraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 ist sowohl das Selbstmanagement der Betroffenen als auch eine Unterstützung durch gute Schulung und Betreuung. Es geht vor allem darum, Folgeerkrankungen langfristig zu verhindern [18].

Zusätzlich zu den Hausärzten sind die hauptsächlich in der Versorgung der Patienten mit Diabetes befassten Berufsgruppen Diabetologen, Diabetesberaterinnen und Diabetesassistentinnen. Die Versorgung von Menschen mit Diabetes erfolgt in Deutschland im Wesentlichen auf drei Ebenen [18]:

##### **Ebene 1: Hausärzte (einschließlich hausärztlich niedergelassene Internisten)**

80 bis 90 Prozent der Diabetiker werden permanent von Hausärzten betreut. Insbesondere im Rahmen der strukturierten Therapie- und Schulungsprogramme für Typ-2-Diabetiker ist die Möglichkeit einer Weiterbildung gegeben [18].

##### **Ebene 2: Diabetes-Schwerpunktpraxen**

Diabetologische Schwerpunktpraxen und Krankenhausambulanzen versorgen 10 bis 20 Prozent der Diabetiker permanent oder vorübergehend. Durchschnittlich 600 Diabetiker (400 bis 1.000) werden in einer Schwerpunktpraxis betreut [18].

##### **Ebene 3: Stationäre Versorgung**

Bei Notfällen, Einstellungsproblemen und schweren Komplikationen ist eine stationäre Aufnahme notwendig. Dies sollte in Kliniken mit entsprechender Qualifikation erfolgen [18].

Im Rahmen dieser Arbeit wurde bei insgesamt 53 Typ-2-Diabetikern als repräsentative Stichprobe nach ihrem behandelnden Arzt gefragt. Davon lebt kein Typ-2-Diabetiker im Alten-/ Pflegeheim.

Die Analyse des Versorgungsalltags zeigt, dass auch hier die meisten Diabetiker (64,15%) in einer Hausarztpraxis betreut werden (siehe Tabelle 34).

Betreuender Arzt	Anzahl Typ-2-Diabetiker (%)
Hausärzte	34 (64,15)
Diabetologen	3 (5,66)
Hausarzt und Diabetologe	16 (30,19)

**Tabelle 34: Übersicht der betreuenden Ärzte**

Nur 5,66% der 53 befragten Patienten sind in einer diabetologischen Schwerpunktpraxis in Behandlung.

16 Typ-2-Diabetiker und damit 30,12% werden sowohl von einem Allgemeinmediziner (Hausarzt) als auch von einem Diabetologen betreut.

Insgesamt 15 (28,30%) Patienten geben an, sich aufgrund einer schweren diabetischen Komplikation schon einmal in stationäre Versorgung begeben zu haben.

### 4.3. Medikationsassessment

#### 4.3.1. Definition

Im Jahr 2014 hat die ABDA zum ersten Mal den Begriff „Medikationsanalyse“ bzw. „Medikationsassessment“ in einem Grundsatzpapier definiert [125]. Demnach wird unter der Medikationsanalyse als apothekerliche Tätigkeit eine „strukturierte Analyse der aktuellen Gesamtmedikation eines Patienten“ verstanden. Sie umfasst folgende vier Hauptschritte [125]:

- Identifikation von Datenquellen und Zusammentragen der Informationen
- Evaluation und Dokumentation von manifesten und potentiellen arzneimittelbezogenen Problemen
- Erarbeitung möglicher Lösungen
- Vereinbarung von Maßnahmen gemeinsam mit dem Patienten und gegebenenfalls mit dem/ den behandelnden Arzt/ Ärzten

Als Ziele werden die Erhöhung der Effektivität der Arzneimitteltherapie und die Minimierung von Arzneimittelrisiken genannt. Die auf der Medikationsanalyse/ dem Medikationsassessment aufbauende, kontinuierliche Patientenbetreuung wird als „Medikationsmanagement“ definiert. Das Management ist im Vergleich zur Analyse entsprechend deutlich umfangreicher und begleitet den Patienten über einen längeren Zeitraum. Vereinbarte Maßnahmen zu detektierten arzneimittelbezogenen Problemen und deren Ergebnis sollen hier nachverfolgt und gegebenenfalls angepasst werden [125].

Im Rahmen dieser Arbeit wird das Medikationsassessment in erster Linie zur Abbildung des Versorgungsalltags durchgeführt. Dem Apotheker ist es dadurch möglich, sich einen ersten Überblick zur Versorgungssituation zu verschaffen.

Dementsprechend wird über einen Beobachtungszeitraum von vier Jahren (1.01.2009 – 31.12.2012) dargestellt, wie Typ-2-Diabetiker im Alltag medikamentös therapiert werden. Hierbei wird nicht ausschließlich die antidiabetische Medikation, sondern auch die – insbesondere verschreibungspflichtige – Komedikation berücksichtigt und analysiert.

Im Hinblick auf das erhöhte kardiovaskuläre Risiko sollen insbesondere die Hypoglykämiegefährdeten Diabetiker identifiziert und die anhand der Medikation abzuleitenden Komorbiditäten, die das Risiko zusätzlich erhöhen, entsprechend berücksichtigt werden.

#### 4.3.2. Antidiabetika

Nach der GKV-Arzneimittelschnellinformation für das erste Halbjahr 2012 gehören Antidiabetika zu den 10 umsatzstärksten Arzneimittelgruppen in Baden Württemberg [126].

Das Medikationsassessment zeigt, dass ein Typ-2-Diabetiker der hier untersuchten Kohorte innerhalb von vier Jahren im Mittel mit 1,77 unterschiedlichen Antidiabetika (orale und injektatile Antidiabetika), allerdings nicht zwingend zeitgleich, therapiert wird (siehe Tabelle 35).

Anzahl Antidiabetika	Mittelwert mit Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
Männer (n=182)	1,82 ± 0,81	2	1	5
Frauen (n=200)	1,78 ± 0,84	2	1	5
Total (n=382)	1,80 ± 0,82	2	1	5

**Tabelle 35: Anzahl Antidiabetika der untersuchten Typ-2-Diabetiker in einem Zeitraum von vier Jahren**

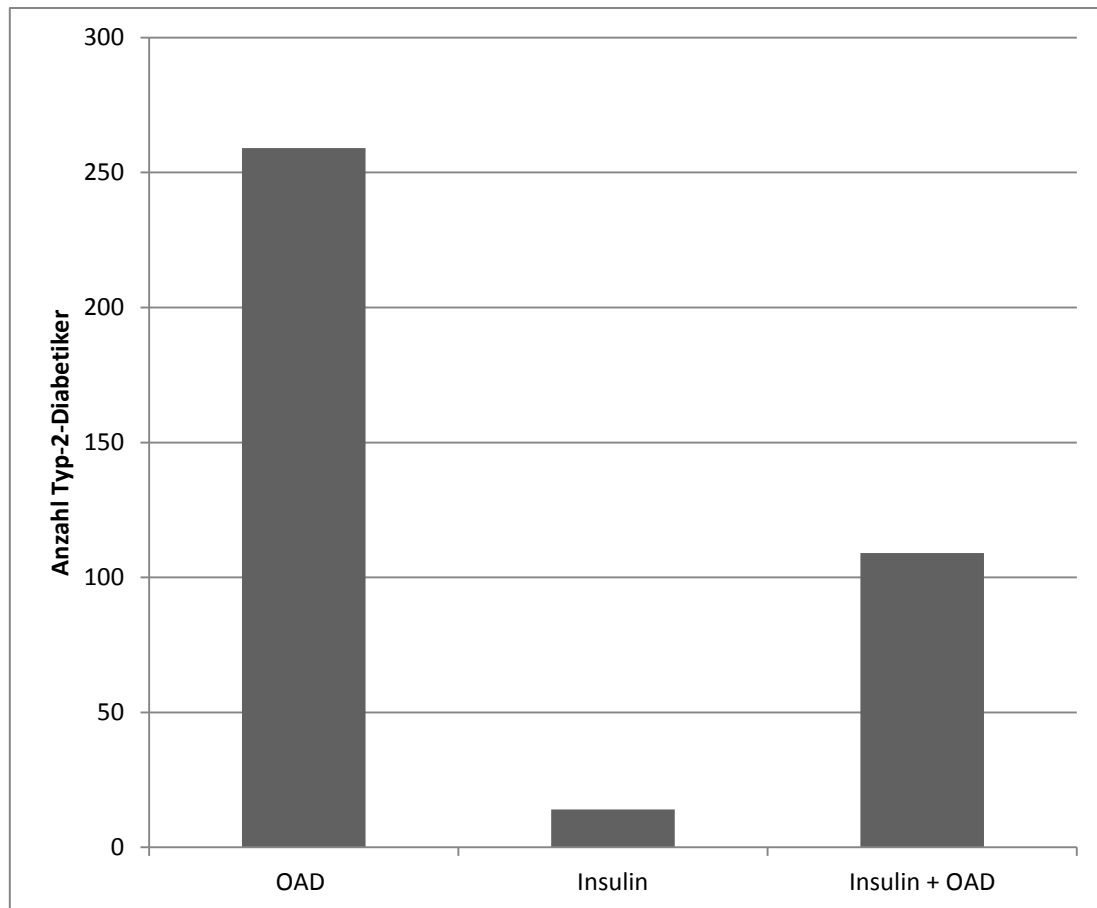
Der Median liegt bei 2 und ein geschlechterspezifischer Unterschied ist nicht zu erkennen.

Neuere Wirkstoffe wie das GLP-1-Analogon Lixisenatid oder die oral zu applizierenden SGLT2-Hemmer/ Gliflozine wurden innerhalb des Beobachtungszeitraums (2009-2012) noch nicht verordnet und spielen daher im Medikationsassessment keine Rolle.

##### 4.3.2.1. Übersicht antidiabetischer Therapieformen

Die 382 untersuchten Typ-2-Diabetiker werden aufgrund unterschiedlicher Therapieformen in drei Gruppen eingeteilt.

Insgesamt 14 (3,7%) Typ-2-Diabetiker werden während des vierjährigen Beobachtungszeitraums ausschließlich mit Insulin, 259 (67,8%) und damit der größte Teil wird nur mit oralen Antidiabetika (einschließlich GLP-1-Analoga) und 109 (28,5%) Patienten werden innerhalb der vier Jahre entweder zeitgleich oder zeitlich versetzt sowohl mit Insulin als auch mit oralen Antidiabetika (einschließlich GLP-1-Analoga) therapiert (siehe Abbildung 35, Seite 105).

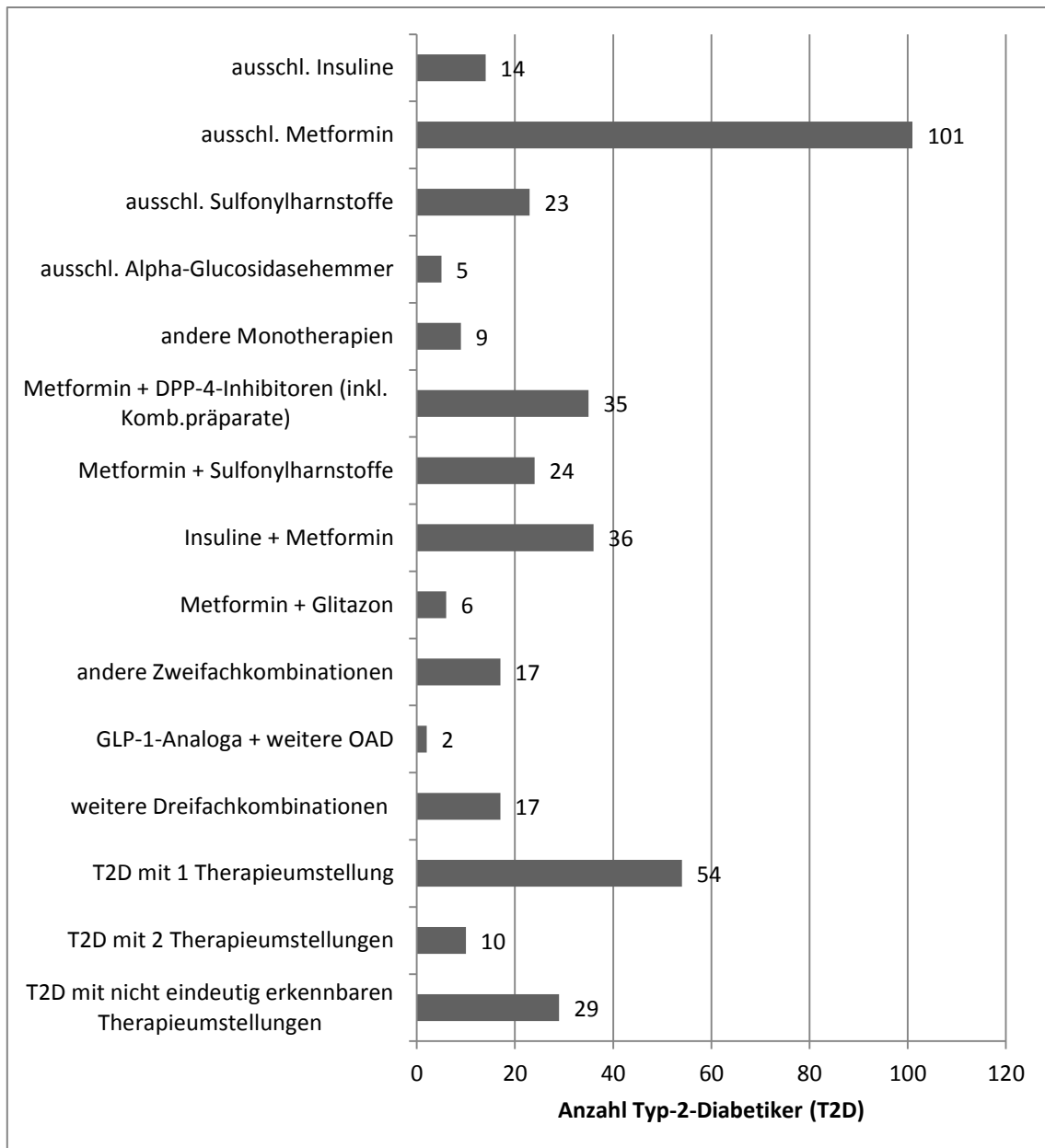


**Abbildung 35: Gruppeneinteilung der Typ-2-Diabetiker nach Therapieform**

In der Gruppe der 109 Typ-2-Diabetiker sind sowohl diejenigen Diabetiker (n=48) eingeschlossen, bei welchen anhand ihrer Einkäufe von einer zeitgleichen Therapie mit Insulin und oralem Antidiabetikum auszugehen ist, als auch Diabetiker (n=61), bei welchen es, den Einkäufen in der Apotheke entsprechend, sehr wahrscheinlich Therapieumstellungen gab und dementsprechend eine zeitlich versetzte Therapie mit Insulin und oralem Antidiabetikum stattgefunden hat.

Eine Gesamtübersicht der verordneten Antidiabetika als Mono- beziehungsweise Kombinationstherapie ist in Abbildung 36, Seite 106 dargestellt. Insgesamt 259 (67,8%) der untersuchten Typ-2-Diabetiker werden ausschließlich mit oralen Antidiabetika (inklusive GLP-1-Analoga) therapiert.

Dieses Ergebnis lässt sich mit dem des Verordnungsreports Baden-Württemberg vom Juni 2012 vergleichen. Hier kommt man zu dem Ergebnis, dass im Jahr 2010 die meisten Diabetiker (66%) nicht insulinpflichtig sind, wobei sich diese Zahl auf eine Gesamtzahl von 525.213 Versicherten mit antidiabetischer Therapie, einschließlich Typ-1-Diabetiker, bezieht [127].



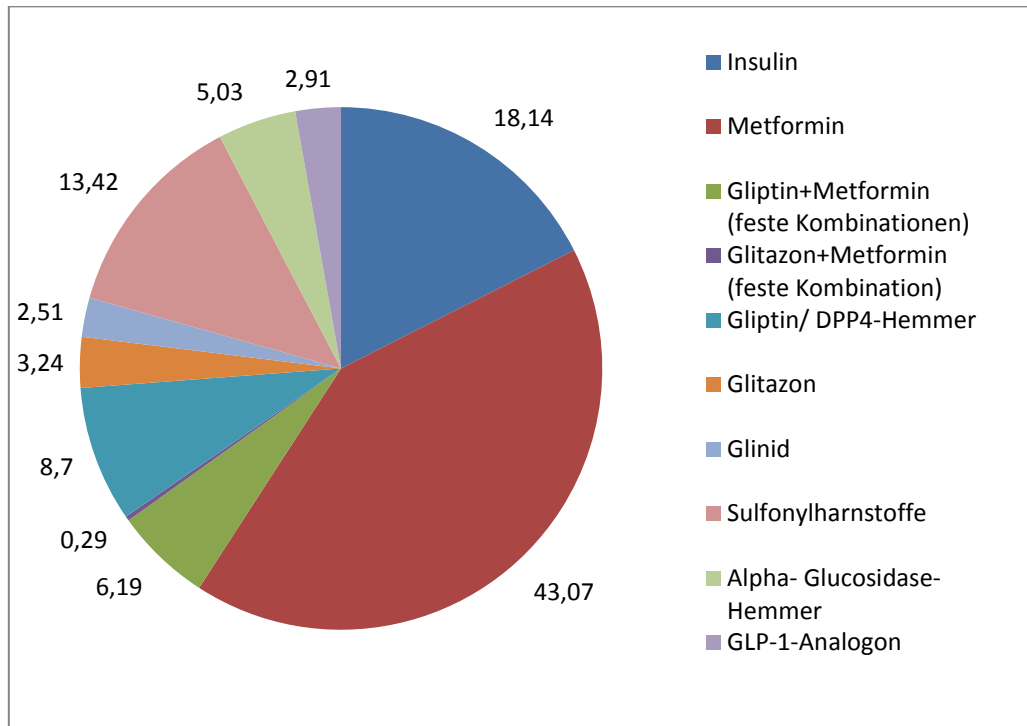
**Abbildung 36: Verteilung Antidiabetika (orale und injektible Antidiabetika) insgesamt**

Die Kombination zweier oder mehrerer Antidiabetika einer Wirkstoffgruppe, zum Beispiel die Kombination eines Basalinsulins mit einem Insulinanalogon wird als Monotherapie dargestellt und als „ausschließlich Insuline“ (siehe Abbildung 36) bezeichnet. Typ-2-Diabetiker mit festen Wirkstoffkombinationen von Metformin und einem DPP-4-Inhibitor (zum Beispiel Januvia®, Eucreas®, Onglyza®) werden zur Gruppe „Metformin + DPP-4-Inhibitor“ gezählt.

Unter „andere Zweifachkombinationen“ werden die Patienten gelistet, die zum Beispiel mit Metformin und einem Glinid therapiert werden oder andere, die nicht explizit aufgeführte Zweifachkombinationen erhalten. Typ-2-Diabetiker, die während des Beobachtungszeitraums mit drei oder mehr zu unterschiedlichen Wirkstoffgruppen zählenden Antidiabetika (Insuline und Nicht-Insuline) therapiert und gegebenenfalls in ihrer Therapie auch umgestellt wurden, sind in der Gruppe „T2D mit Therapieumstellungen“ erfasst und werden im Kapitel 4.3.2.5. *Therapieumstellungen* detaillierter dargestellt.

In Bezug auf die Gesamtanzahl aller in vier Jahren für die analysierte Patientenkohorte verordneten Antidiabetika machen Monopräparate neuerer Wirkstoffe wie DPP-4-Inhibitoren und GLP-1-Analoga einen Gesamtanteil von 10,32% aus.

Schließt man die Kombinationspräparate, bestehend aus Metformin und DPP-4-Inhibitoren mit ein, kommt man auf eine prozentuale Häufigkeit von insgesamt 16,52% (siehe Abbildung 37).



**Abbildung 37: Prozentualer Anteil der in der Apotheke gekauften Antidiabetika**

Auswertungen von IMS Health zeigen, dass neuere Antidiabetika wie DPP-4-Inhibitoren und GLP-1-Agonisten mit 26 bzw. sechs Prozent nach Humaninsulinen und Analoga auf Platz zwei und drei nach Umsatz liegen. Jedoch lediglich 13% der Packungen entfallen auf diese beiden Wirkstoffgruppen [128]. Alle verordneten und in der Apotheke bezogenen Insuline und insulinotrop glukoseunabhängig wirksamen oralen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe und Glinide) ergeben zusammengefasst einen prozentualen Anteil von 34,07%.

Knapp 30% der untersuchten Typ-2-Diabetiker werden über den gesamten Beobachtungszeitraum ausschließlich mit Metformin therapiert. Wie in Abbildung 36 dargestellt, macht das Biguanid Metformin mit einem prozentualen Anteil von 43% den größten Anteil aus.

Daten von IMS Health zufolge war im Jahr 2013 jede dritte abgegebene Packung ein Biguanid (Metformin). Der Verordnungsanteil neuerer Antidiabetika wie DPP-4-Hemmer und GLP-1-Agonisten, die seit 2007 auf dem Markt etabliert sind, hat zwar zugenommen, dennoch werden nach wie vor mehr ältere Substanzen mit hohem Hypoglykämierisiko eingesetzt [128].

#### 4.3.2.2. *Insuline*

Insgesamt 14 Typ-2-Diabetiker (3,7%) werden innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraums ausschließlich mit Insulin therapiert. Welche Art der Insulintherapie bei diesen Patienten zum Einsatz kommt, zeigt Tabelle 36.

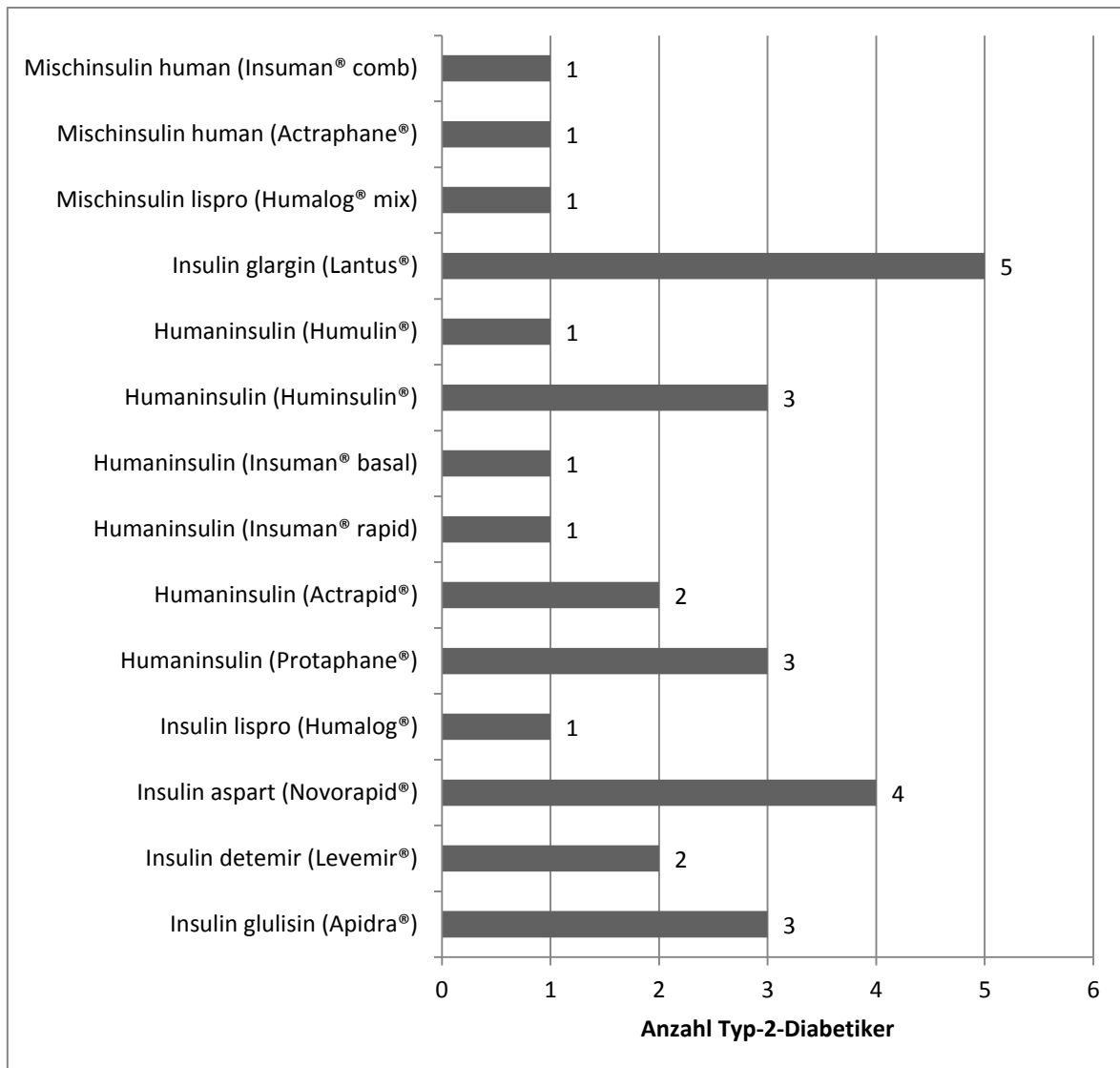
Insulin-kombinationen	Anzahl Typ-2-Diabetiker	%
Kurzwirksame Insuline	1	7,14
Kurzwirksames Insulin + Mischinsulin	2	14,29
Basalinsulin + kurzwirksames Insulin	11	78,57
Total	14	100

**Tabelle 36: Insulinkombinationen ausschließlich mit Insulin therapierter Typ-2-Diabetiker**

Insgesamt 11 (78,57%) der 14 Typ-2-Diabetiker mit Insulin werden, den Einkäufen in der Apotheke entsprechend, mit der Kombination eines Basal- und kurzwirksamen Insulins therapiert.

Es werden sowohl kurz- und langwirksame Humaninsuline (zum Beispiel Huminsulin®, Protaphane®, Actrapid®) als auch unterschiedliche Insulinanaloge (zum Beispiel Lantus® mit Insulin glargin, Novorapid® mit Insulin aspart) eingesetzt. Die genaue Verteilung der verschiedenen Insuline zeigt Abbildung 38, Seite 109.





**Abbildung 38:** Darstellung der eingesetzten Insuline bei ausschließlich mit Insulin therapierten Typ-2-Diabetikern

Das am häufigsten eingesetzte Basalinsulin ist Insulin glargin. Insulin aspart wird als kurzwirksames Insulinanalogon bei den meisten Diabetikern verordnet.

#### **4.3.2.3. Orale Antidiabetika**

Insgesamt 259 (68%) Typ-2-Diabetiker beziehen während des vierjährigen Beobachtungszeitraums ausschließlich orale Antidiabetika (einschließlich GLP-1-Analoga) in der Apotheke und werden demzufolge sehr wahrscheinlich ausschließlich mit OAD therapiert.

Die im Assessment relevanten GLP-1-Analoga (Exenatide und Liraglutide) werden trotz ihrer subkutan zu applizierenden Anwendungsweise als Nicht-Insuline zu den oralen Antidiabetika gezählt, da sie beim gleichen Patientenkollektiv (Typ-2-Diabetiker) Anwendung finden.

Von den insgesamt 259 Typ-2-Diabetikern werden dem Assessment zufolge allerdings nicht alle dauerhaft mit derselben Anzahl an Antidiabetika therapiert. Im Folgenden werden daher die Diabetiker, je nachdem ob eine Therapieumstellung stattgefunden hat oder nicht, in zwei Gruppen eingeteilt.

### 1. Typ-2-Diabetiker ohne erkennbare Therapieumstellungen

Bei 226 (87,26%) der insgesamt 259 mit OAD therapierten Typ-2-Diabetiker sind anhand der in der Patientendatei gespeicherten Einkäufe in der Apotheke während des vierjährigen Zeitraums keine Therapieumstellungen zu erkennen. Es kann also davon ausgegangen werden, dass diese Diabetiker durchgehend – wie in Abbildung 39 dargestellt – therapiert werden.

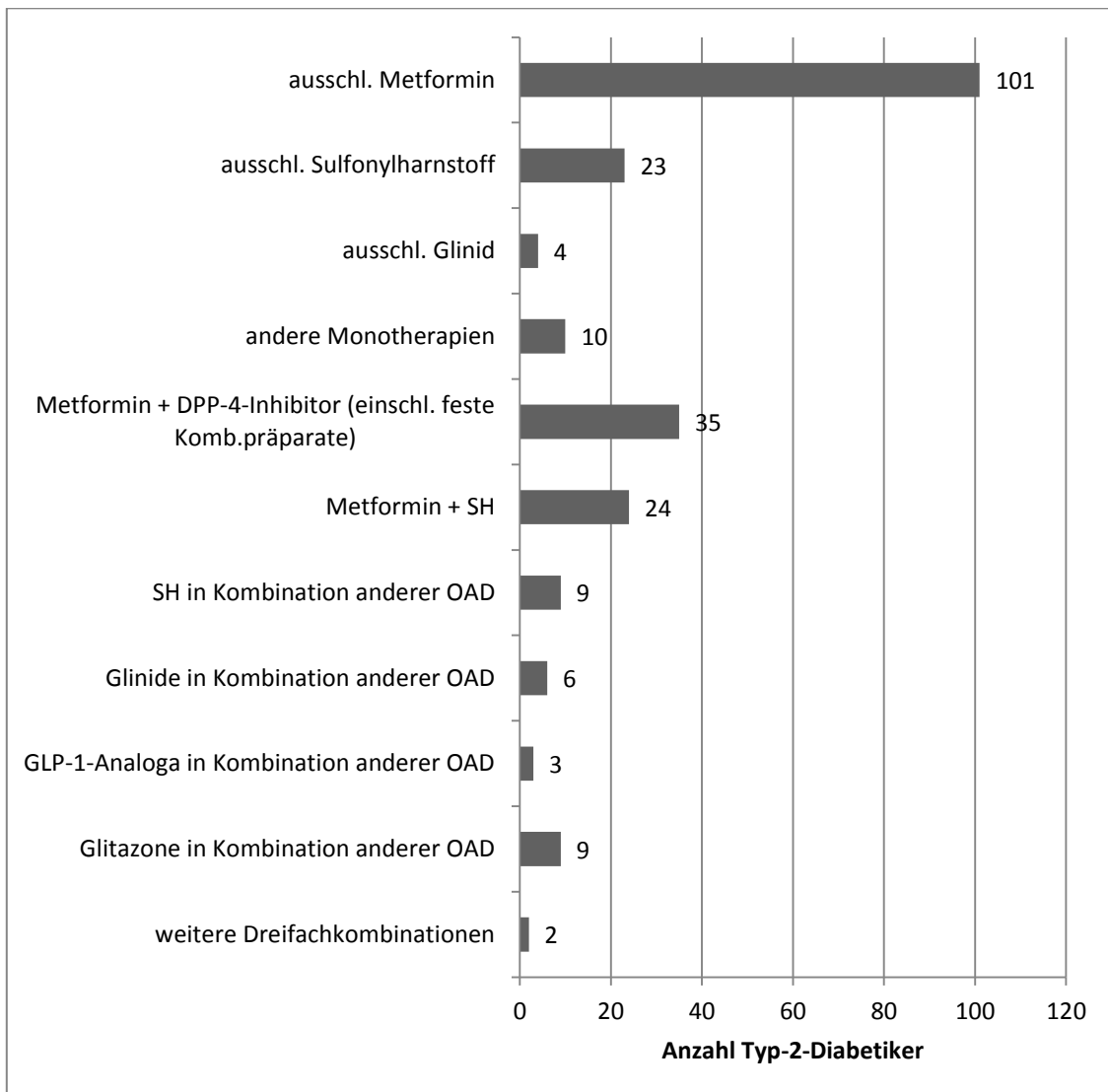


Abbildung 39: Typ-2-Diabetiker mit ausschließlich oralen Antidiabetika ohne Therapieumstellungen

101 (44,69%) der 226 Typ-2-Diabetiker werden über vier Jahre ausschließlich mit Metformin therapiert. Durch die Mono- oder Kombinationstherapie mit einem insulinotrop und glukoseunabhängig wirksamen Antidiabetikum (Sulfonylharnstoffe, Glinide) haben 66 (29,20%) Diabetiker ein erhöhtes Hypoglykämierisiko.

In dieser Gruppe überwiegt der Anteil älterer, insulinotroper Antidiabetika mit erhöhtem Hypoglykämierisiko mit 21% gegenüber den neueren Wirkstoffen mit 16,5% , bezogen auf die Gesamtanzahl aller über vier Jahre bezogenen Antidiabetika in dieser Gruppe.

Die 226 Typ-2-Diabetiker ohne erkennbare Therapieumstellungen werden im Mittel dauerhaft mit 1,39 Antidiabetika (Minimum: 1 Antidiabetikum; Maximum: 3 Antidiabetika; Median: 1 Antidiabetikum) während des vierjährigen Beobachtungszeitraums therapiert. Der Stellenwert der Mono- und Kombinationstherapien ist in Tabelle 37 dargestellt.

	Anzahl Typ-2-Diabetiker	%
Patienten mit 1 Wirkstoff	138	61,06
Patienten mit 2 unterschiedlichen Wirkstoffen	79	34,96
Patienten mit $\geq 3$ unterschiedlichen Wirkstoffen	9	3,98

**Tabelle 37: Übersicht Mono- und Kombinationstherapie, 226 Typ-2-Diabetiker= 100%**

Tabelle 37 zeigt, wie viele Typ-2-Diabetiker tatsächlich und dauerhaft mit einem, zwei oder drei und mehr Wirkstoffen während des Beobachtungszeitraums therapiert werden. Kombinationspräparate (zum Beispiel Eucreas®) werden als zwei unterschiedliche Wirkstoffe gewertet. Erhält ein Patient einen Sulfonylharnstoff und ein Kombinationspräparat, bestehend aus Metformin und DPP-4-Inhibitor, entspricht dies einer Therapie mit drei Wirkstoffen.

Der größte Patientenanteil (61,06%) wird ausschließlich mit einem Antidiabetikum therapiert. Patienten, bei welchen im Medikationsassessment Therapieveränderungen nachzuvollziehen sind, werden nachfolgend separat dargestellt.

## **2. Typ-2-Diabetiker mit erkennbaren Therapieumstellungen**

Anhand der gespeicherten Kundeneinkäufe in der Apotheke kann man bei 33 (12,74%) der 259 ausschließlich mit OAD therapierten Typ-2-Diabetiker auf Therapieumstellungen in der antidiabetischen Medikation schließen. Tabelle 38, Seite 112 zeigt die Gesamtanzahl der Antidiabetika, mit welchen die 33 Typ-2-Diabetiker über den vierjährigen Beobachtungszeitraum (nicht unbedingt zeitgleich) therapiert werden.

	Anzahl Typ-2-Diabetiker	%
Patienten mit 2 unterschiedlichen Wirkstoffen	17	51,52
Patienten mit 3 unterschiedlichen Wirkstoffen	13	39,39
Patienten mit 4 unterschiedlichen Wirkstoffen	3	9,09

**Tabelle 38: Übersicht Gesamtanzahl Antidiabetika, 33 Typ-2-Diabetiker =100%**

Die Therapieumstellungen sind anhand des Assessments allerdings nicht bei allen 33 Diabetikern eindeutig nachvollziehbar. Nur bei 24 Patienten ist eine Therapieumstellung eindeutig zu erkennen. Welche Therapieumstellungen bei diesem Patientenkollektiv innerhalb von vier Jahren mittels Assessment abzuleiten sind, ist in Kapitel 4.3.2.5. *Therapieumstellungen* detailliert dargestellt. Bei den übrigen 9 Patienten kann mittels Assessment nicht eindeutig auf eine Umstellung der antidiabetischen Therapie geschlossen werden.

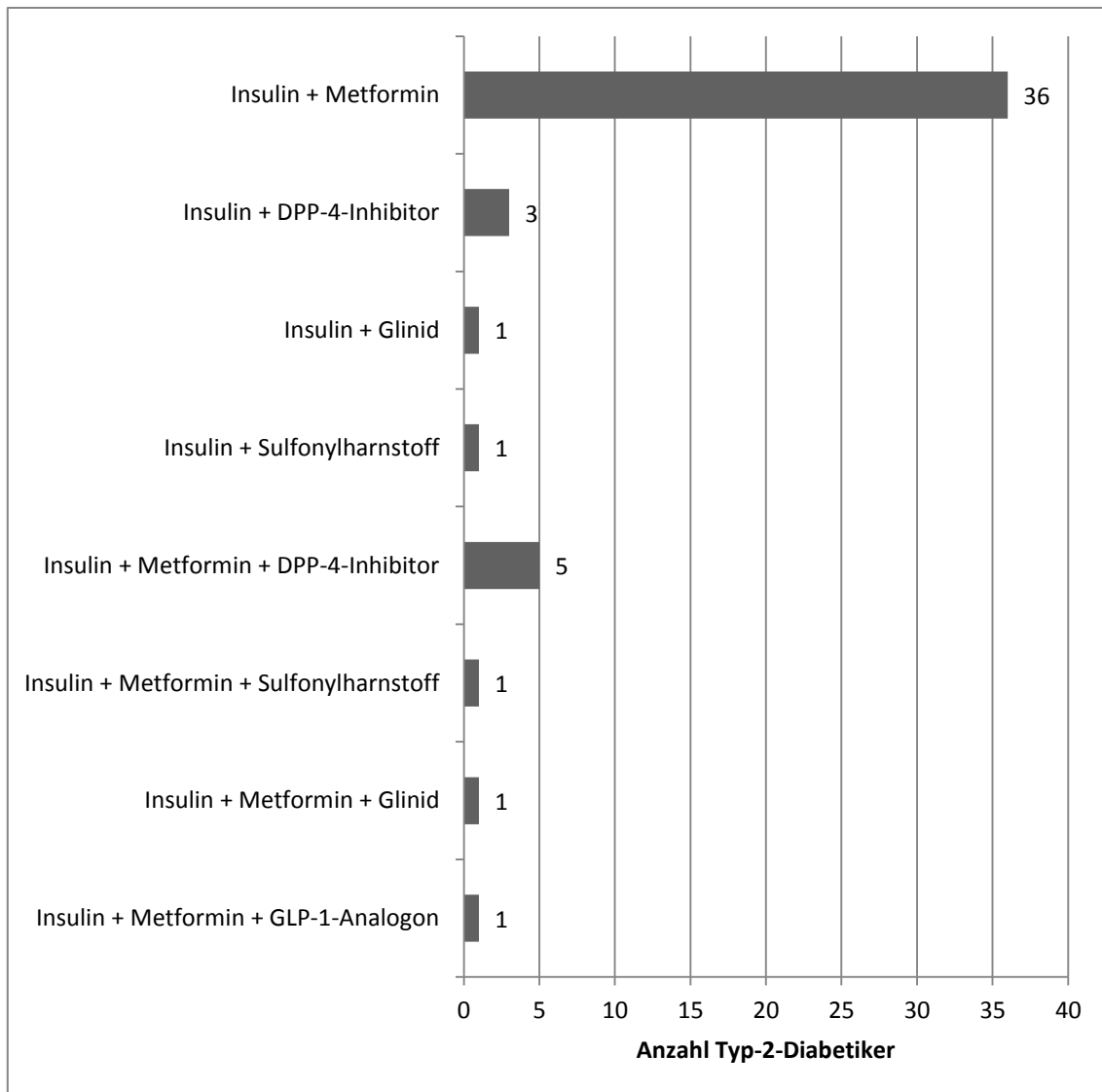
#### **4.3.2.4. Kombinationen Insulin und orale Antidiabetika**

In dieser Gruppe wird die Medikation derjenigen Typ-2-Diabetiker dargestellt, die während des Beobachtungszeitraums entweder zeitgleich mit oralen Antidiabetika (einschließlich GLP-1-Analoga) und Insulin therapiert werden oder in ihrer medikamentösen Therapie, beispielsweise von einer oralen Therapie auf eine Insulintherapie, umgestellt worden sind. Von insgesamt 382 analysierten Typ-2-Diabetikern werden bzw. wurden 109 (28,5%) Diabetiker während des Beobachtungszeitraums schon einmal, allerdings nicht zwingend zeitgleich, mit Insulin und oralen Antidiabetika (einschließlich GLP-1-Analoga) therapiert

Insgesamt 49 (44,95%) Typ-2-Diabetiker dieser Gruppe werden tatsächlich zeitgleich mit Insulin und OAD therapiert, die übrigen 60 (55,05%) Diabetiker wurden sehr wahrscheinlich während des Beobachtungszeitraums, erkennbar an den Apothekeneinkäufen, in ihrer antidiabetischen Medikation umgestellt.

##### **1. Typ-2-Diabetiker, die zeitgleich mit Insulin und OAD (einschließlich GLP-1-Analoga) therapiert werden**

Bei 49 Typ-2-Diabetikern ist innerhalb des Beobachtungszeitraums anhand ihrer Einkäufe in der Apotheke keine Umstellung auf eine reine Insulintherapie zu erkennen. Diese Patienten werden innerhalb der vier Jahre zeitgleich mit einem Insulin und einem oralen Antidiabetikum und/ oder einem GLP-1-Analagon therapiert (siehe Abbildung 40, Seite 113).



**Abbildung 40: Typ-2-Diabetiker mit zeitgleicher Kombinationstherapie Insulin und OAD (einschließlich GLP-1-Analoga)**

Der größte Anteil der Diabetiker dieser Subgruppe (73,47%) wird, nach den Einkäufen in der Apotheke, über den gesamten Beobachtungszeitraum mit Insulin plus Metformin therapiert. Bei vier Patienten dieser Gruppe ist im Assessment aufgefallen, dass aufgrund der antidiabetischen Medikation ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerer Hypoglykämien besteht. Hier ist eine zeitgleiche Therapie mit Insulin und einem insulinotropen oralen Antidiabetikum (Sulfonylharnstoffe, Glinide) erkennbar. Diese Kombinationen sollten im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko in jedem Falle vermieden werden.

Inkretinbasierte (GLP-1-Analoga und DPP-4-Inhibitoren) Therapieformen spielen in dieser Kohorte eine eher untergeordnete Rolle. Lediglich drei weibliche Diabetiker werden unter anderem mit einem DPP-4-Inhibitor therapiert, bei den Männern sind es fünf. Eine 62-jährige Typ-2-Diabetikerin ist die einzige Patientin, die kombiniert mit einem Basalinsulin und Metformin mit einem subkutan zu applizierenden GLP-1-Analagon therapiert wird (siehe Abbildung 40).

In Tabelle 39 ist der Stellenwert der Mono- und Kombinationstherapie bei den insgesamt 49 Typ-2-Diabetikern dargestellt.

	Anzahl Typ-2-Diabetiker	%
Patienten mit 1 Wirkstoff	0	0
Patienten mit 2 unterschiedlichen Wirkstoffen	41	83,67
Patienten 3 unterschiedlichen Wirkstoffen	8	16,33

**Tabelle 39: Übersicht Mono- und Kombinationstherapie, 49 Typ-2-Diabetiker = 100%**

Wie auch Abbildung 39 zeigt, wird der Großteil (83,67%) der 49 Typ-2-Diabetiker, die zeitgleich mit Insulin und OAD therapiert werden, mit 2 Wirkstoffen - Insulin plus Metformin - therapiert. Dabei kommt bei 16 Patienten und damit am häufigsten die Kombination eines Basal- und kurzwirksamen Insulins mit Metformin zum Einsatz.

## **2. Typ-2-Diabetiker mit erkennbaren Therapieumstellungen und zeitlich versetzter Therapie mit OAD (einschließlich GLP-1-Analoga) und Insulin**

In dieser Diabetikerkohorte sind deutlich mehr Therapieumstellungen zu beobachten als bei der Gruppe, die ausschließlich mit OAD (einschließlich GLP-1-Analoga) therapiert wird.

Bei insgesamt 60 (55,05%) der 109 Typ-2-Diabetiker mit oralen und injizierbaren Therapieformen sind anhand des Assessments Therapieumstellungen erkennbar. Sehr eindeutig erkennbar sind diese bei 40 Patienten, bei den übrigen 20 kann nicht sicher von einer Umstellung in der antidiabetischen Medikation ausgegangen werden.

Mit wie vielen unterschiedlichen Antidiabetika die insgesamt 60 Patienten innerhalb von vier Jahren therapiert werden, ist in Tabelle 40 dargestellt. Aufgrund der Therapieumstellungen ist allerdings nicht in jedem Falle eine zeitgleiche Therapie mit der angegebenen Anzahl an Antidiabetika zu verstehen.

	Anzahl Typ-2-Diabetiker	%
Patienten mit 2 unterschiedlichen Wirkstoffen	34	56,67
Patienten mit 3 unterschiedlichen Wirkstoffen	17	28,33
Patienten mit $\geq 4$ unterschiedlichen Wirkstoffen	9	15

**Tabelle 40: Übersicht Gesamtanzahl Antidiabetika, 60 Typ-2-Diabetiker = 100%**

Insgesamt 34 (56,67%) der 60 Typ-2-Diabetiker mit Therapieumstellung werden innerhalb des Beobachtungszeitraums mit zwei unterschiedlichen antidiabetisch wirksamen Wirkstoffen behandelt. Darunter sind beispielsweise auch diejenigen Diabetiker erfasst, die von einer oralen Therapie auf eine Insulintherapie umgestellt worden sind (siehe nächstes Kapitel).

#### **4.3.2.5. Therapieumstellungen**

Zunächst können in Abhängigkeit von Alter und Komorbiditäten allgemeine Behandlungsziele bei Patienten mit Typ-2-Diabetes definiert werden. Dazu zählen beispielsweise die Erhaltung oder Wiederherstellung der Lebensqualität, die Kompetenzsteigerung (Empowerment) der Betroffenen im Umgang mit der Erkrankung und die Vermeidung von Spätkomplikationen [126]. Des Weiteren sollte in jedem Falle die individuelle Patientenpräferenz berücksichtigt und gemeinsam mit dem Patienten ein individuell vereinbartes Therapieziel definiert werden. Anschließend sollte bei der Wirkstoffauswahl für die medikamentöse Therapie eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung (zum Beispiel erhöhtes Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme) erfolgen.

Hat sich der behandelnde Arzt gemeinsam mit dem Patienten auf ein Therapieziel geeinigt und dementsprechend auch eine Therapie- bzw. Wirkstoffauswahl getroffen, kann die Therapie beginnen. Wird das individuell festgelegte Therapieziel nach einem definierten Zeitraum allerdings nicht erreicht, kann eine Therapieumstellung oder das Ergänzen einer weiteren Substanz mit anderem Wirkansatz (Kombinationstherapie) sinnvoll sein. Auch bei akuten oder häufigen Stoffwechselentgleisungen (Hypo- oder Hyperglykämien) ist eine Therapie-Anpassung oder -Umstellung empfehlenswert. Im Folgenden werden die im Assessment anhand der Kundeneinkäufe in der Apotheke nachzuvollziehenden Therapieumstellungen der analysierten Typ-2-Diabetiker detailliert dargestellt.

Zunächst kann, betrachtet man die die gesamte Medikation aller 382 Diabetiker, bei insgesamt 93 (24,35%) Patienten auf eine Therapieumstellung innerhalb des vierjährigen Beobachtungszeitraums anhand der in der Patientendatei gespeicherten Einkäufe geschlossen werden. Für die weitere Darstellung werden diese unterteilt in „eindeutig erkennbare Therapieumstellungen“ und „nicht eindeutig erkennbare Therapieumstellungen“. Das in den folgenden Abbildungen verwendete Pfeilsymbol „→“ bedeutet „umgestellt auf“.

## 1. Eindeutig erkennbare Therapieumstellungen

Eindeutig erkennbare Therapieumstellungen sind bei insgesamt 64 Typ-2-Diabetikern nachzuvollziehen. Im weiteren Vorgehen wird zudem differenziert, ob eine oder mehrere Therapieumstellung(en) innerhalb der vier Jahre stattgefunden hat/ haben.

Eine Therapieumstellung innerhalb des Beobachtungszeitraums zwischen 2009 und 2012 ist bei insgesamt 54 der untersuchten Patienten zu erkennen. Davon werden 23 Typ-2-Diabetiker – vor und nach der Therapieumstellung – ausschließlich mit OAD (einschließlich GLP-1-Analoga) therapiert (siehe Abbildung 41).

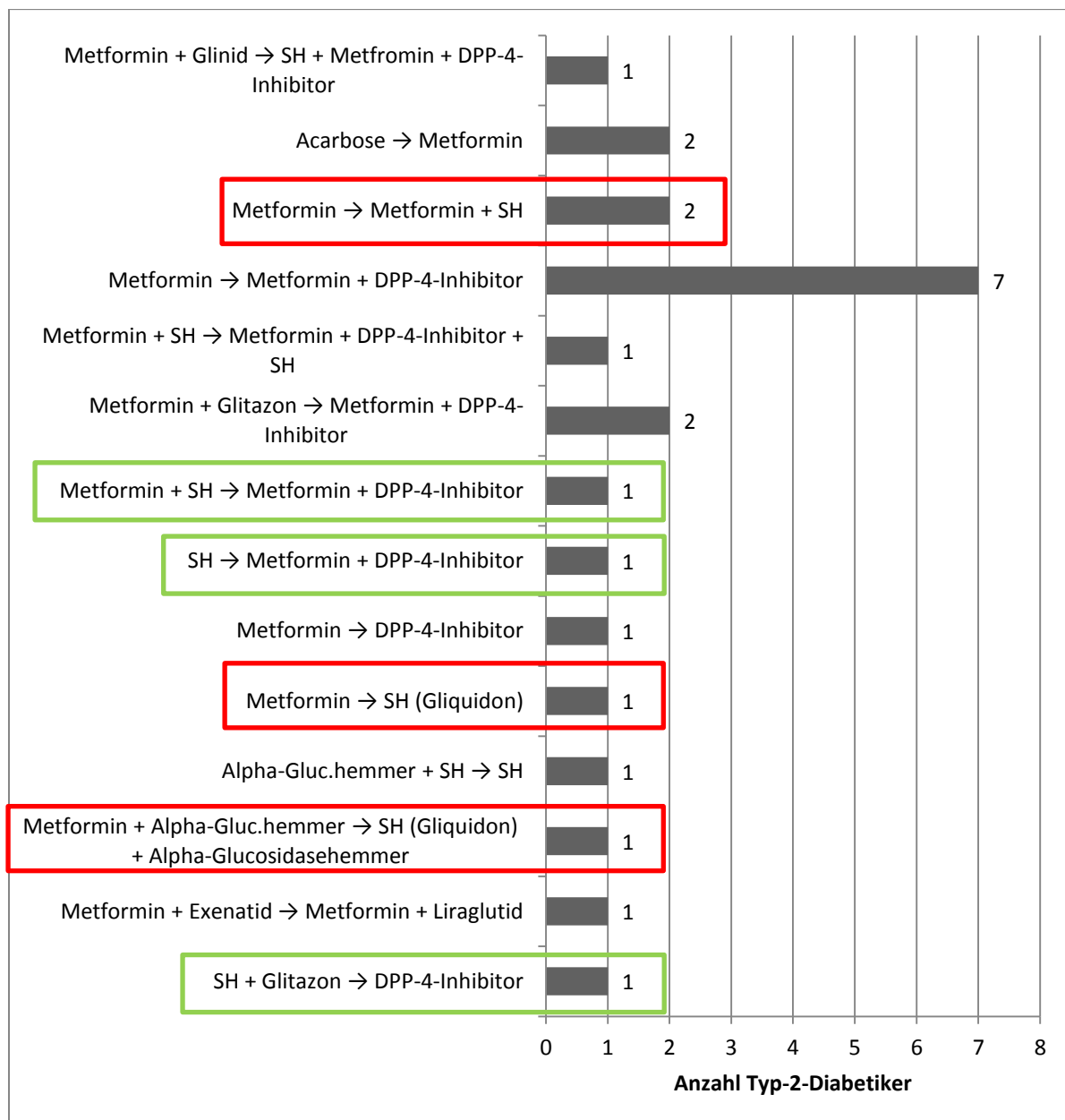


Abbildung 41: Eindeutig erkennbare Therapieumstellungen bei ausschließlich mit OAD (einschließlich GLP-1-Analoga) therapierten Typ-2-Diabetikern



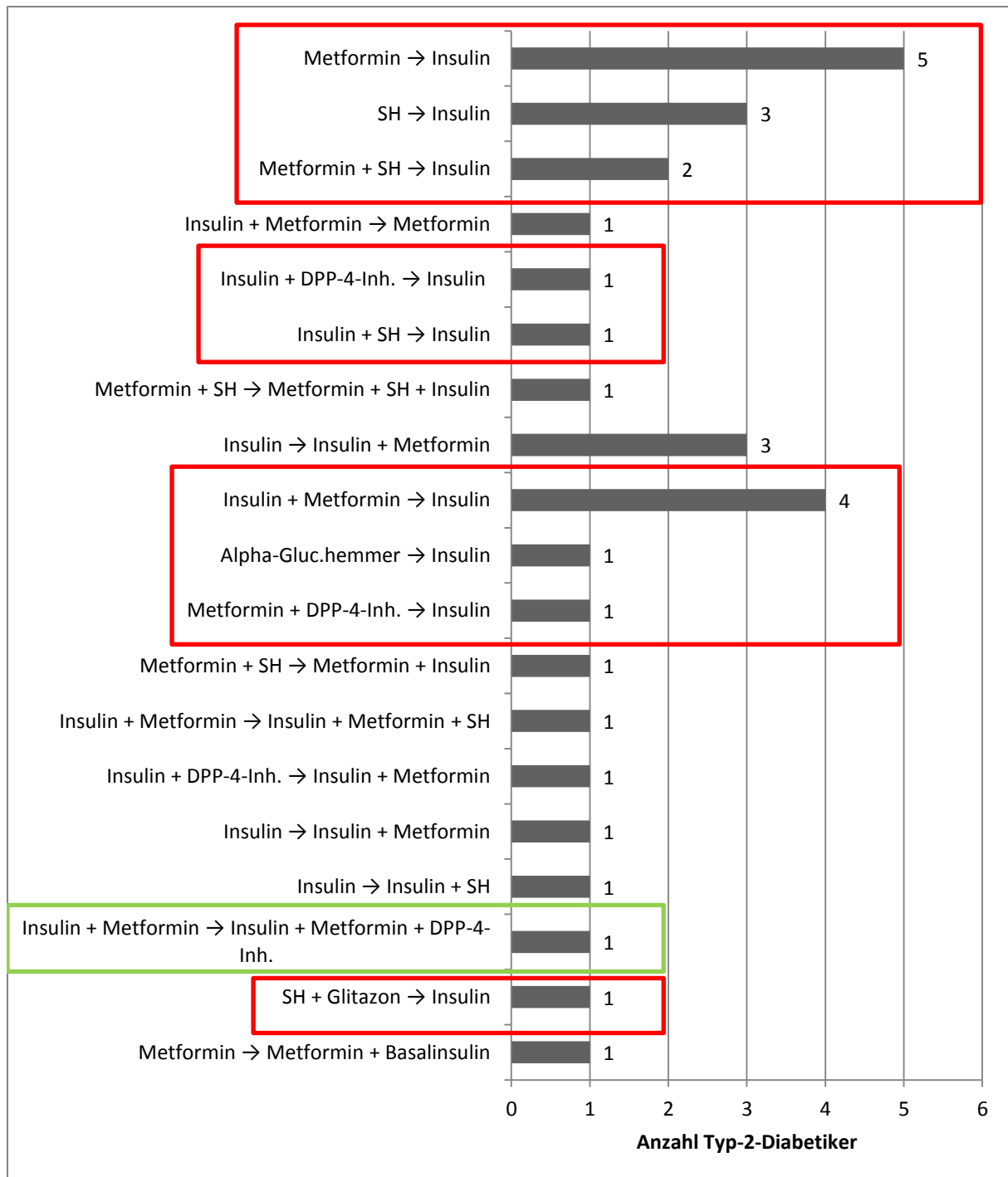
Hinsichtlich des Hypoglykämierisikos und damit auch des (kardio-) vaskulären Risikos sind Umstellungen von einer Therapie mit älteren Substanzen mit hohem Hypoglykämierisiko (Sulfonylharnstoffe und Glinide) auf eine Therapie mit neueren Wirkstoffen ohne Hypoglykämierisiko sinnvoll.

Eine solche Therapieumstellung ist allerdings lediglich bei drei Patienten erkennbar (siehe grüne Kennzeichnung in Abbildung 41). Ein erhöhtes Hypoglykämierisiko durch die Medikationsumstellung haben vier Patienten (siehe rote Kennzeichnung in Abbildung 41). Die Umstellung von einer Mono- oder Kombinationstherapie mit Metformin auf eine Therapie mit Gliquidon (Sulfonylharnstoff) könnte auf eine eingeschränkte Nierenfunktion der Patienten schließen lassen.

Metformin ist bei Patienten mit einer Glomerulären Filtrationsrate (GFR) unter 60ml/ min. kontraindiziert [129] und sollte in einem solchen Fall durch einen Wirkstoff ersetzt werden, der auch bei nierengeschädigten Diabetikern eingesetzt werden kann. Aufgrund der bevorzugten biliären Ausscheidung stellt der Sulfonylharnstoff Gliquidon (Glurenorm®) eine Alternative ohne notwendige Dosisanpassung dar [130].

Hier sollte jedoch das erhöhte Hypoglykämierisiko sowie die mögliche Gewichtszunahme berücksichtigt werden.

Bei 31 Typ-2-Diabetikern ist ebenfalls nur eine Therapieumstellung innerhalb der vier Jahre erkennbar, allerdings werden diese Patienten, zumindest über einen bestimmten Zeitraum, auch mit Insulin therapiert (siehe Abbildung 42, Seite 118).



**Abbildung 42: Eindeutig erkennbare Therapieumstellungen bei sowohl mit OAD (einschließlich GLP-1-Analoga) als auch Insulin therapierten Typ-2-Diabetikern**

Insgesamt 19 (61,29%) der 31 Diabetiker dieser Gruppe wurden im Laufe des Beobachtungszeitraums auf eine reine Insulintherapie umgestellt (siehe rote Kennzeichnung in Abbildung 42).

Eine solche Therapieumstellung kann erforderlich sein, wenn ansonsten das individuell vereinbarte Therapieziel nicht erreicht werden kann. Es sollte jedoch das potenziell erhöhte Risiko für schwere Hypoglykämien und für einen substanziellen Gewichtsanstieg bei einer Insulintherapie berücksichtigt werden. Eine gute medikamentöse Alternative zum Insulin, insbesondere bei stark übergewichtigen Patienten (BMI > 30), stellen die GLP-1-Analoga dar.

GLP-1-Analoga sind sichere und gut verträgliche Substanzen, die zusätzlich zu einer Gewichtsreduktion führen können. In der Anwendung stehen sie zwischen einer nicht mehr ausreichenden oralen Kombinationstherapie und einer intensivierten Insulintherapie [102].

Lediglich bei einem Patienten ist eine Therapieergänzung um einen neuen Wirkstoff, einem DPP-4-Inhibitor, nachzuvollziehen (siehe grüne Kennzeichnung in Abbildung 42). Untypischerweise wird in diesem Fall eine Kombinationstherapie, bestehend aus Insulin und Metformin, um ein weiteres orales Antidiabetikum ergänzt.

Insgesamt drei Diabetiker werden nach der Therapieumstellung mit drei Wirkstoffen therapiert, wobei bei zwei Patienten der insulinotrop wirksame Sulfonylharnstoff mit einer Insulintherapie kombiniert und der Patient dadurch einem sehr hohen Hypoglykämierisiko ausgesetzt wird. Auch wenn derzeit noch Studien fehlen, ist gegen eine Triple-Therapie, ähnlich wie bei der Hochdrucktherapie, grundsätzlich nichts einzuwenden [102]. Es sollten jedoch keine zwei Substanzen, die mit einem potenziell erhöhten Risiko für das Auftreten schwerer Hypoglykämien einhergehen, zeitgleich kombiniert werden. Alternativ zum Sulfonylharnstoff könnte man in einem solchen Fall einen neuen Wirkstoff, der sicher und gut verträglich ist und neue Optionen in der Kombinationstherapie eröffnet, einsetzen. Zudem ist bisher unklar, ob eine Dreifachkombination oder der Beginn einer Insulintherapie mit maximal einem weiteren Antidiabetikum bei Versagen der dualen oralen Therapie über- oder unterlegen ist [131].

Zwei Therapieumstellungen innerhalb des vierjährigen Beobachtungszeitraums sind bei insgesamt 10 (10,75%) der 93 Typ-2-Diabetiker zu erkennen. Die Therapie mit ausschließlich oralen Antidiabetika über den gesamten Zeitraum lässt sich, anhand seiner Einkäufe in der Apotheke, bei einem Patienten nachvollziehen. Welche Therapieumstellungen bei diesem Diabetiker stattgefunden haben müssen, ist in Tabelle 41 dargestellt.

Zwei Therapieumstellungen Nicht-Insuline	Anzahl Typ-2-Diabetiker
Glinid → Sulfonylharnstoff → Metformin + DPP-4-Inhibitor	1

**Tabelle 41: Typ-2-Diabetiker mit zwei Therapieumstellungen (Nicht-Insuline)**

Nach den in der Apotheke gespeicherten Kundeneinkäufen kann auf die Umstellung einer Glinid- auf eine Sulfonylharnstofftherapie geschlossen werden. Im weiteren Verlauf bezieht der Kunde ausschließlich Metformin und einen DPP-4-Inhibitor. In Bezug auf das Hypoglykämierisiko und die mögliche Gewichtszunahme, ist diese Therapieumstellung sehr sinnvoll.

Bei neun weiteren Diabetikern sind ebenfalls zwei Therapieumstellungen nachvollziehbar, allerdings werden diese Patienten, zumindest zeitweise, auch mit Insulin therapiert (siehe Tabelle 42, Seite 120).

Zwei Therapieumstellungen OAD + Insuline	Anzahl Typ-2-Diabetiker
Metformin + SH + Exenatide → Metformin + SH + Liraglutide → Insulin + Metformin	1
SH + Metformin + DPP-4-Inhibitor → Metformin + GLP-1-Analogon → Insulin + Metformin + GLP-1-Analogon	1
Glitazon + Insulin → Metformin + Insulin → Insulin	1
Metformin + Insulin → Metformin + GLP-1-Analogon → Metformin	1
Metformin → Metformin + DPP-4-Inhibitor → Insulin	2
Metformin → Metformin + DPP-4-Inhibitor → Insulin + DPP-4-Inhibitor	1
Metformin + Exenatide → Metformin + Liraglutide → Metformin + Insulin	1
Insulin → Insulin + Metformin → Metformin	1

Tabelle 42: Typ-2-Diabetiker mit zwei Therapieumstellungen (OAD + Insuline)

Drei Typ-2-Diabetiker wurden sehr wahrscheinlich bei der zweiten Therapieumstellung auf eine reine Insulintherapie umgestellt (siehe rote Kennzeichnung in Tabelle 42), da ohne Insulin das Therapieziel offensichtlich nicht erreicht werden konnte.

Der genaue Grund für die Therapieumstellung ist für den Apotheker anhand des Assessments nicht ersichtlich, vielleicht wäre aber auch in diesen Fällen der Einsatz eines GLP-1-Analogons eine gute Alternative zum Insulin gewesen und wurde eventuell aus Kostengründen nicht eingesetzt. Alle neun Typ-2-Diabetiker dieser Gruppe werden, zumindest über einen bestimmten Zeitraum, mit Antidiabetika (Insuline, Sulfonylharnstoffe) therapiert, die das Hypoglykämierisiko deutlich erhöhen. Insgesamt sieben Patienten erhalten zeitweise eine neue Substanz (DPP-4-Inhibitoren, GLP-1-Analoga).

## 2. Nicht eindeutig erkennbare Therapieumstellungen

Bei 29 (31,18%) der insgesamt 93 Typ-2-Diabetiker lassen sich innerhalb von vier Jahren zwar regelmäßige Einkäufe unterschiedlicher Antidiabetika nachvollziehen, für den Apotheker ist jedoch nicht genau ersichtlich, ob Therapieumstellungen stattgefunden haben. Diese Patienten werden daher in der Gruppe „Nicht eindeutig erkennbare Therapieumstellungen“ erfasst. Ausschließlich mit Nicht-Insulinen therapiert werden insgesamt neun Diabetiker dieser Gruppe. Welche Antidiabetika über den vierjährigen Beobachtungszeitraum in der Apotheke gekauft wurden, ist in Tabelle 43 dargestellt.

Nicht eindeutig erkennbare Therapieumstellungen (Nicht-Insuline)	Anzahl Typ-2-Diabetiker
Metformin, feste Kombination (Metformin/ DPP-4-Inhibitor)	1
Metformin, SH, DPP-4-Inhibitor, feste Kombination (Metformin/ DPP-4-Inhibitor)	2
Metformin, DPP-4-Inhibitor	1
Metformin, Glitazon, feste Kombination (Metformin/ DPP-4-Inhibitor)	1
Metformin, DPP-4-Inhibitor, Alpha-Glucosidasehemmer	1
Metformin, DPP-4-Inhibitor, SH	1
Metformin, SH	1
SH, Metformin, feste Kombination (Metformin/ DPP-4-Inhibitor)	1

**Tabelle 43: Typ-2-Diabetiker mit nicht eindeutig erkennbaren Therapieumstellungen (Nicht-Insuline)**

Neue Wirkstoffe ohne Hypoglykämierisiko (DPP-4-Inhibitoren, auch feste Kombinationen mit Metformin) werden, zumindest über einen bestimmten Zeitraum, von acht Typ-2-Diabetikern in der Apotheke bezogen.

Bei fünf der neun Diabetiker sind Sulfonylharnstoffe in der Patientendatei gespeichert. Ob und wenn ja, wie eine Therapieumstellung bei diesen Diabetikern stattgefunden hat, ist diese nicht eindeutig im Assessment ersichtlich.

Bei 20 weiteren Typ-2-Diabetikern ist ebenso kein eindeutig nachvollziehbarer Verlauf in der Medikation nachvollziehbar. Diese werden jedoch zeitweise in vier Jahren unter anderem mit Insulin therapiert. Ob allerdings eine zeitgleiche Therapie mit Insulin und OAD (einschließlich GLP-1-Analoga) stattfindet, ist nicht eindeutig zu erkennen. In Tabelle 44 ist dargestellt, welche Substanzen von dieser Diabetikergruppe von der Apotheke bezogen wurden.

<b>Nicht eindeutig erkennbare Therapieumstellungen (Insuline + OAD)</b>	<b>Anzahl Typ-2-Diabetiker</b>
Insulin, Metformin	6
Glitazone, DPP-4-Inhibitor, feste Kombination (Metformin/ DPP-4-Inhibitor), Insulin (Basal + kurzwirksam)	1
Insulin, Glitazon	3
Metformin, SH, Insulin (Basal)	1
Metformin, Alpha-Glucosidasehemmer, Insulin (kurzwirksam)	1
Metformin, Insulin (Basal), DPP-4-Inhibitor	2
Insulin (Basal), Metformin, SH, GLP-1-Analagon	1
Metformin, SH, DPP-4-Inhibitor, Insulin, Glinid	1
Metformin, DPP-4-Inhibitor, Glinid, Insulin (Basal)	1
Insulin, Alpha-Glucosidasehemmer, feste Kombination (Metformin/ DPP-4-Inhibitor), DPP-4-Inhibitor	1
Insulin, Metformin, Glitazon, Insulin, GLP-1-Analagon	1
Metformin, Insulin, Glinid	1

**Tabelle 44: Typ-2-Diabetiker mit nicht eindeutig erkennbaren Therapieumstellungen (Insuline + OAD)**

Insgesamt acht Typ-2-Diabetiker dieser Gruppe haben, zumindest zeitweise, einen neuen Wirkstoff (DPP-4-Inhibitoren, GLP-1-Analoga) in der Apotheke gekauft, allerdings wurden alle 20 Patienten über einen bestimmten Zeitraum auch mit Substanzen (Insulin, SH, Glinide) therapiert, die das Hypoglykämierisiko deutlich erhöhen.

Der Einsatz verschiedener Therapieregime sollte sich grundsätzlich an den individuellen Bedürfnissen des Patienten, der Lebensqualität und an der Stoffwechseleinstellung orientieren und sollte mit dem Patienten explizit vereinbart werden [131]. Die Indikation zur Insulintherapie besteht dann, wenn mit oralen Antidiabetika, auch in Kombination, das individuelle Therapieziel nicht erreicht wird oder wenn Kontraindikationen gegen orale Antidiabetika bestehen [8]. Geht man allerdings davon aus, dass zunächst mit oralen Antidiabetika therapiert wird und eine Insulintherapie erst nach mehreren Jahren und längerer Erkrankungsdauer notwendig wird, wäre zu erwarten, dass je älter ein Typ-2-Diabetiker, desto größer die Wahrscheinlichkeit, dass er entweder auf eine Kombinationstherapie mit Insulin oder auf eine reine Insulintherapie umgestellt wird. Ob sich diese Vermutung im Versorgungsaltag bestätigen lässt, zeigt Tabelle 45.

	< 55 Jahre (n=20)	55-64 Jahre (n=57)	65-74 Jahre (n=76)	> 75 Jahre (n=118)	T2D im AH (n=81)
<b>Anzahl T2D mit Therapieumstellungen allgemein [%]</b>	10	21	25	18	24
<b>Anzahl T2D mit Umstellung auf Insulintherapie [%]</b>	10	5	12	5	15

**Tabelle 45: Therapieumstellungen differenziert nach Altersgruppen [in Prozent]**

Die meisten Therapieumstellungen bezüglich der antidiabetischen Medikation insgesamt sind in der Altersgruppe der 65- bis 74-Jährigen zu erkennen. Immerhin bei 25% der Patienten dieser Altersgruppe sind Therapieumstellungen im Assessment nachzuvollziehen. In der zweiten Gruppe „Anzahl T2D mit Umstellung auf Insulintherapie“ sind sowohl diejenigen Diabetiker erfasst, die auf eine reine Insulintherapie umgestellt wurden als auch diejenigen, die als Therapieeskalation zu einer bereits bestehenden oralen Therapie ergänzend Insulin verordnet bekommen und danach ihr Rezept in der Apotheke eingelöst haben.

Das Assessment zeigt, dass Typ-2-Diabetiker, die im Alten-/ Pflegeheim leben und mit einem mittleren Alter von  $83,22 \pm 8,46$  Jahren deutlich älter sind als die übrigen Apothekenkunden (mittleres Alter:  $71,10 \pm 11,42$  Jahre) am häufigsten auf eine Insulintherapie umgestellt wurden. Bei den nicht im Altenheim lebenden Diabetikern sind die häufigsten Umstellungen allerdings wider Erwarten in der Altersgruppe von 65 bis 74 Jahren und demnach nicht bei den älteren Patienten über 75 Jahre. In dieser Altersgruppe sind lediglich bei 5% der Patienten Umstellungen auf Insulintherapien zu beobachten. Es ist demnach nicht grundsätzlich von der Annahme, dass eine Therapieeskalation und der Einsatz von Insulin häufiger bei älteren Patienten mit längerer Krankheitsdauer indiziert sind, auszugehen.

Dies lässt sich möglicherweise damit erklären, dass die korrekte, bedarfsgerechte Applikation von Insulin bei nicht hospitalisierten Patienten im hohen Alter als problematisch angesehen und damit von einer hohen Hypoglykämiegefahr ausgegangen wird.

#### 4.3.2.6. Antidiabetika differenziert nach Geschlecht

Im Folgenden wird untersucht, ob es bei der Verordnung von Antidiabetika geschlechterspezifische Unterschiede gibt. Abbildung 43 zeigt ein ausgewogenes Geschlechterverhältnis bei allen drei Therapieformen.

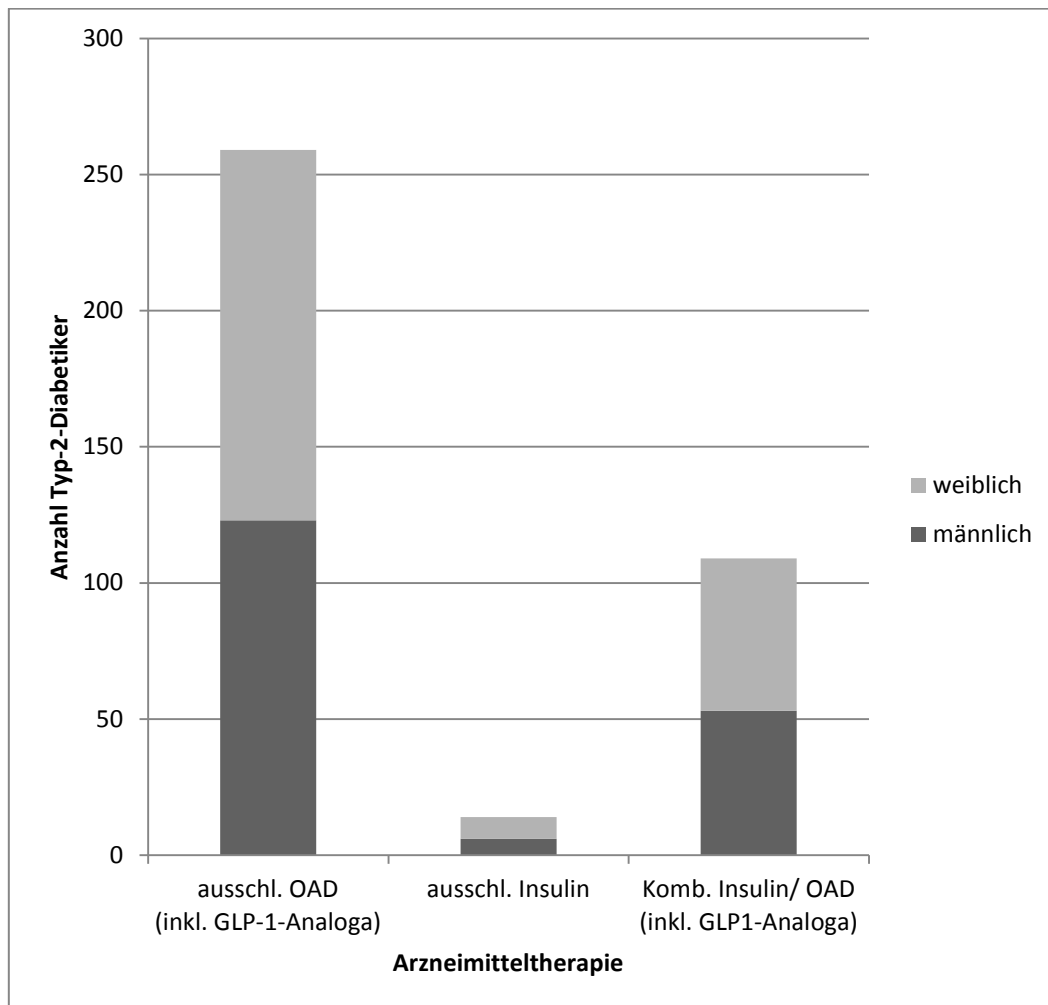
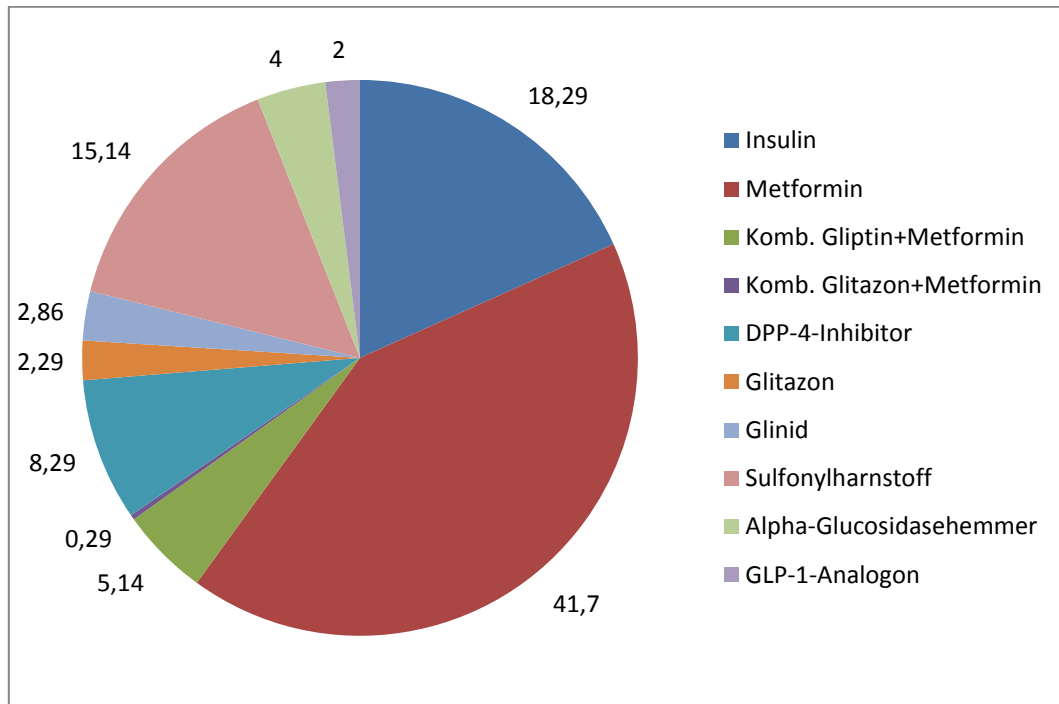


Abbildung 43: Geschlechterverhältnis nach Therapieform

Der größte Anteil der Typ-2-Diabetiker wird über den gesamten Beobachtungszeitraum ausschließlich mit oralen Antidiabetika (einschließlich GLP-1-Analoga) therapiert. Von den insgesamt 259 Typ-2-Diabetikern sind 52,51% weiblich. Bei den 14 ausschließlich mit Insulin therapierten Diabetikern überwiegt der weibliche Anteil mit 57%. Aufgrund der Einkäufe in der Apotheke kann bei 109 Patienten von einer zeitgleichen oder zeitlich versetzten Kombinationstherapie ausgegangen werden. Hier liegt der weibliche Anteil bei 51,38%.



Der für beide Geschlechter am häufigsten verordnete Wirkstoff ist das Biguanid Metformin. Alle für die insgesamt 200 weiblichen Diabetiker verordneten Wirkstoffe und feste Wirkstoffkombinationen sind in Abbildung 44 dargestellt.



**Abbildung 44: Für n=200 weibliche Typ-2-Diabetiker verordnete Antidiabetika [in Prozent]**

In Bezug auf alle in vier Jahren für die untersuchten weiblichen Diabetiker verordneten Antidiabetika ist Metformin mit 41,70% das am häufigsten verordnete Präparat. Feste Kombinationspräparate zweier Wirkstoffe wie zum Beispiel Competact® (Metformin plus Pioglitazon) oder Janumet® (Metformin plus Sitagliptin) sind unter „Komb. Glitazon + Metformin“ und „Komb. Gliptin + Metformin“ erfasst und machen zusammengefasst einen prozentualen Anteil von 5,42% aus.

Neuere Substanzen ohne Hypoglykämierisiko wie DPP-4-Inhibitoren, feste Kombinationspräparate mit DPP-4-Hemmer plus Metformin sowie GLP-1-Analoga kommen zusammengefasst in diesem Zeitraum lediglich auf 15,43%, während die älteren Substanzen mit hoher Hypoglykämiegefahr (Insulin, Sulfonylharnstoff, Glinid) einen prozentualen Anteil von 36,29% einnehmen. Diese Zahlen zeigen eindrucksvoll, dass sich die neusten Erkenntnisse hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Hypoglykämierate und Auftreten von vaskulären Folgeschäden (noch) nicht im Versorgungsaltag durchgesetzt haben.

Welchen prozentualen Anteil einzelne Wirkstoffe bei den Verordnungen für die 182 männlichen Typ-2-Diabetiker ausmachen, zeigt Abbildung 45, Seite 126.

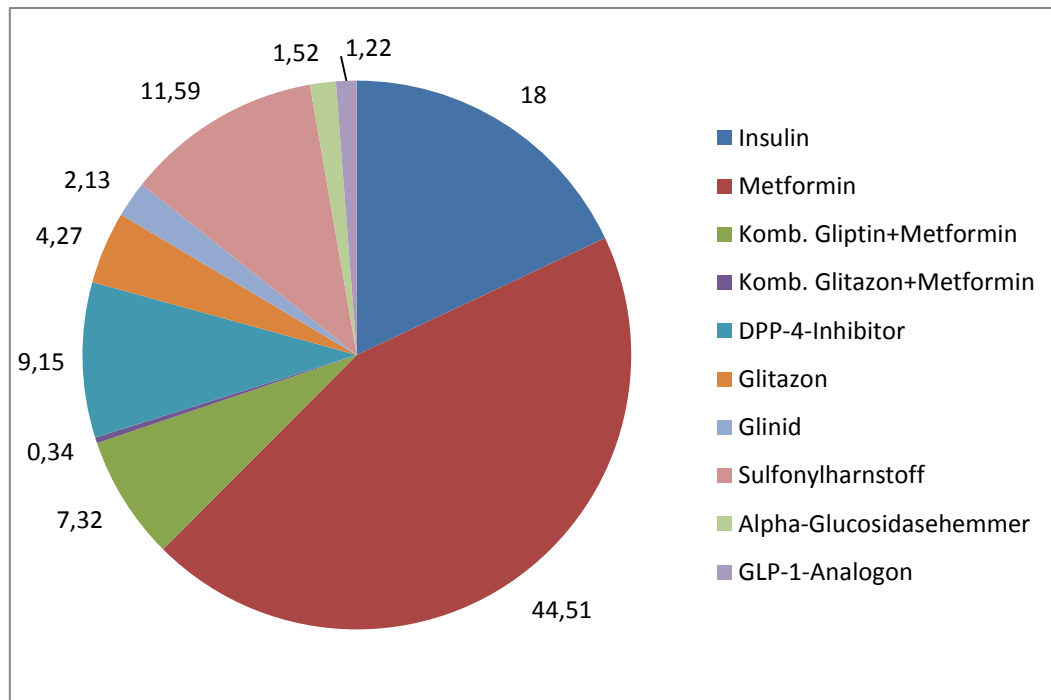


Abbildung 45: Für n=182 männliche Typ-2-Diabetiker verordnete Antidiabetika [in Prozent]

Vergleichbar mit den Verordnungen für die weiblichen Typ-2-Diabetiker, macht auch bei den Männern das Antidiabetikum Metformin mit 44,51% in Bezug auf alle verordneten Wirkstoffe den größten Anteil aus. Danach folgen Insulinverordnungen mit 18% und Sulfonylharnstoffverordnungen mit 11,59%. Zusammengefasst mit den Glinidverordnungen (2,13%) ergeben diese Substanzen einen prozentualen Anteil von 31,71%. Die neueren Substanzen machen bei den Verordnungen für die hier analysierten Männer einen prozentualen Anteil von 17,86% aus.

Im Hinblick auf die Versorgungsqualität gibt es, unabhängig vom Geschlecht, grundlegend Optimierungsbedarf bei der medikamentösen Versorgung von Typ-2-Diabetikern. Die Analyse des Versorgungsalltags zeigt einen nach wie vor zu geringen Stellenwert neuerer, beispielsweise Inkretin-basierter Therapien in der Diabetesbehandlung. Trotz Vorteilen wie die geringe oder fehlende Hypoglykämiegefahr sowie die Gewichtsneutralität/-abnahme werden diese Wirkstoffe sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit Typ-2-Diabetes noch zu wenig eingesetzt.

#### 4.3.2.7. Antidiabetika differenziert nach Alter

Bei jungen Patienten (< 65 Jahren) mit kurzer Diabetesdauer und ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen kann ein HbA1c-Zielwert von < 6,5% indiziert sein, vor allem, wenn dieses Ziel mit einer Therapie erreicht wird, die nicht zu Hypoglykämien führt [70].

Um den Risikofaktor „Hypoglykämie“ zu vermeiden und damit das kardiovaskuläre Risiko dieser Patienten möglichst gering zu halten, sollten generell, aber insbesondere bei jungen Patienten, Wirkstoffe ohne Hypoglykämiegefahr zum Einsatz kommen.

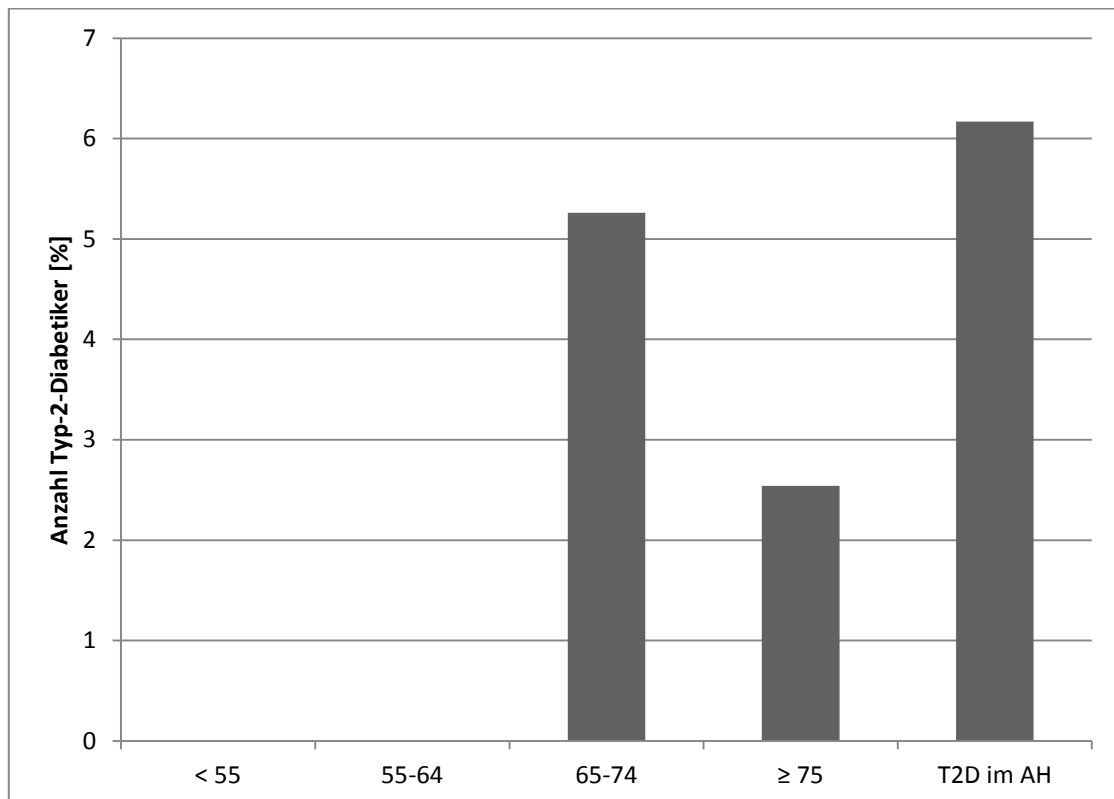
Welche Therapieformen im Versorgungsalltag bei jüngeren und bei älteren Typ-2-Diabetikern tatsächlich eine Rolle spielen und ob es altersabhängige Unterschiede hinsichtlich der eingesetzten Wirkstoffe gibt, wird nachfolgend untersucht. Hierzu werden die 352 untersuchten Typ-2-Diabetiker, deren Geburtsdatum in der Apotheke bekannt ist, in unterschiedliche Altersgruppen eingeteilt. Typ-2-Diabetiker, die im Alten-/ Pflegeheim leben, werden aufgrund ihres fortgeschrittenen Alters separat betrachtet (siehe Tabelle 46).

<b>Altersgruppe [in Jahren]</b>	<b>&lt; 55</b>	<b>55-64</b>	<b>65-74</b>	<b>≥ 75</b>	<b>Typ-2- Diabetiker im Altenheim</b>
<b>Anzahl Typ-2- Diabetiker (%)</b>	20 (5,68)	57 (16,19)	76 (21,59)	118 (33,52)	81 (23,01)

**Tabelle 46: Einteilung der 352 Typ-2-Diabetiker in Altersgruppen, n=352 entspricht 100%**

Des Weiteren erfolgt eine Zuordnung der Typ-2-Diabetiker entsprechend ihrer Therapieform (nur Insulin/ nur OAD/ Kombination Insulin + OAD) unterteilt in Altersgruppen.

Von 12 (85,71%) der 14 rein mit Insulin therapierten Typ-2-Diabetiker ist das Geburtsdatum in der Apotheke hinterlegt. Von den jüngeren Patienten unter 65 Jahren wird keiner ausschließlich mit Insulin therapiert (siehe Abbildung 46).



**Abbildung 46: Typ-2-Diabetiker mit Insulintherapie unterteilt in Altersgruppen [nach Jahren]**

Insgesamt fünf Diabetiker, die ausschließlich mit Insulin therapiert werden, leben im Alten-/Pflegeheim. Die übrigen sieben Diabetiker mit bekanntem Geburtsdatum sind zwischen 65 und 82 Jahren alt (Median: 71 Jahre; Standardabweichung: 7,87). Bei dieser Patientengruppe trifft die Annahme, dass eine reine (und gegebenenfalls intensiverte) Insulintherapie erst bei langjähriger Erkrankungsdauer und dementsprechend ab einem gewissen Alter notwendig wird, zu. 5,26% der insgesamt 76 Diabetiker, die zwischen 65 und 74 Jahren alt sind, werden nur mit Insulin therapiert. Von den insgesamt 118 über 75-jährigen sind es 2,54% und von den 81 Altenheimbewohnern mit Diabetes sind es 6,17%.

Von den 259 Typ-2-Diabetikern, die ausschließlich mit oralen Antidiabetika (einschließlich GLP-1-Analoga) therapiert werden, ist bei insgesamt 236 (91,12%) Patienten das Geburtsdatum in der Apotheke bekannt. Die Patienten dieser Gruppe sind zwischen 44 und 101 Jahren alt (Median: 76 Jahre; Standardabweichung: 11,91).

Wie bereits beschrieben, wird der größte Patientenanteil nur mit OAD therapiert. Bei den älteren Patienten über 75 Jahren sind es sogar 77,12% und bei den jüngeren Patienten unter 55 sind es 75% aller Patienten der jeweiligen Altersgruppe, die ausschließlich mit oralen Antidiabetika therapiert werden (siehe Abbildung 47).

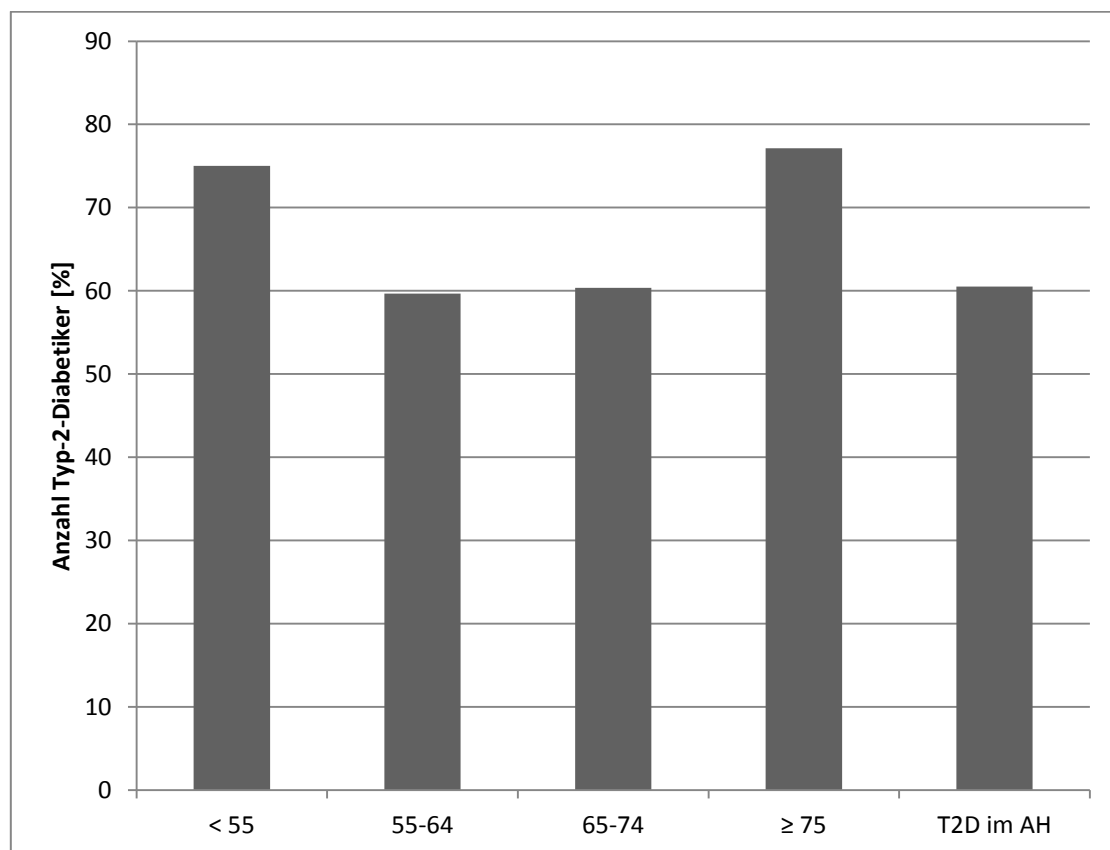


Abbildung 47: Typ-2-Diabetiker mit OAD-Therapie unterteilt in Altersgruppen [in Jahren]

Insgesamt 109 Typ-2-Diabetiker werden, zumindest zeitweise, während des vierjährigen Beobachtungszeitraums sowohl mit Insulin als auch mit oralen Antidiabetika (einschließlich GLP-1-Analoga) therapiert. Das Geburtsdatum und somit das Alter ist von 104 Patienten dieser Gruppe bekannt. Die Patienten dieser Gruppe sind zwischen 24 und 97 Jahren alt (Median: 73 Jahre; Standardabweichung: 12,25).

25% der unter 55-Jährigen haben zwischen 2009 und 2012 sowohl Insulin als auch orale Antidiabetika in der Apotheke bezogen, bei den Diabetikern zwischen 55 und 64 Jahren sind es 40,35% (siehe Abbildung 48). Dementsprechend werden die meisten der hier untersuchten Typ-2-Diabetiker jeder Altersgruppe ausschließlich mit oralen Antidiabetika (einschließlich GLP-1-Analoga) therapiert. Dies gilt auch für die Diabetiker, die im Alten-/ Pflegeheim leben.

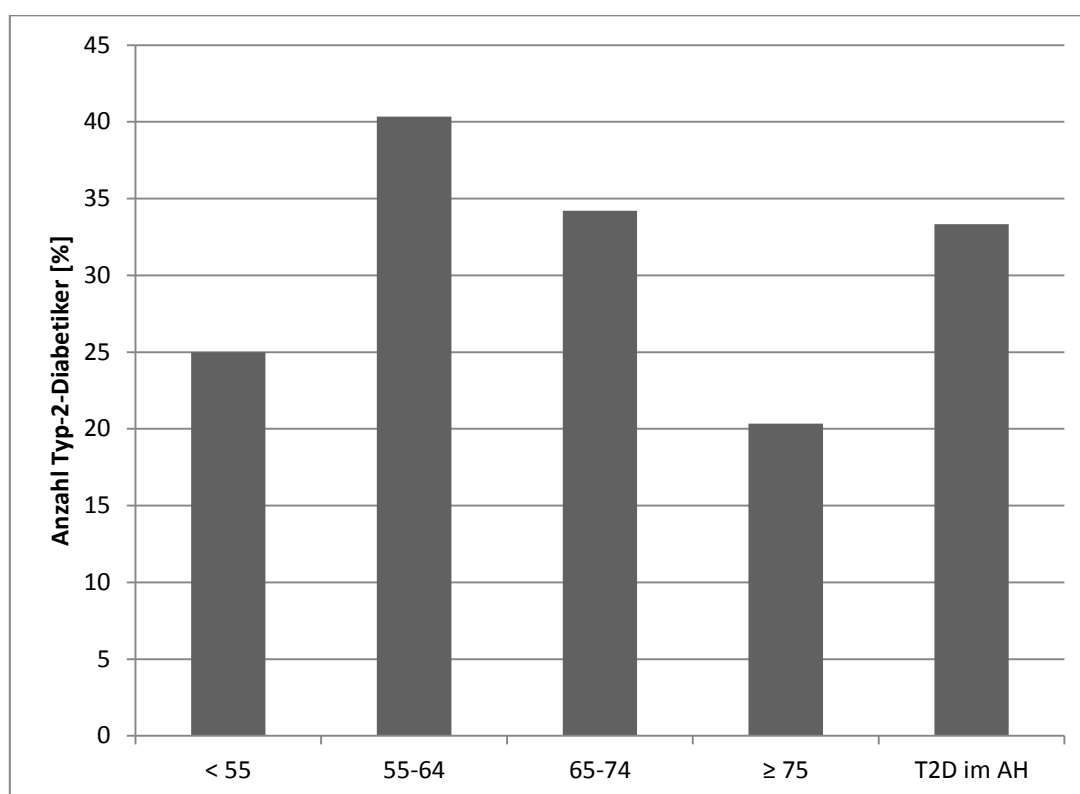


Abbildung 48: Typ-2-Diabetiker mit Insulin und OAD unterteilt in Altersgruppen [in Jahren]

Ob es altersabhängige Unterschiede beim Einsatz neuerer Antidiabetika ohne Hypoglykämiegefahr und älteren insulinotrop und glukoseunabhängig wirksamen Substanzen sowie Insulin mit Hypoglykämiegefahr gibt, ist in Tabelle 47, Seite 130 dargestellt.

Unter dem Begriff „Insulinotrope Antidiabetika“ sind Therapieformen unter anderem mit Insulin, Sulfonylharnstoffen und Gliniden zusammengefasst. Zu den „Neue(n) Antidiabetika“ zählen Kombinationen mit DPP-4-Inhibitoren und GLP-1-Analoga. Die Therapie mit GLP-1-Analoga (ggf. in Kombination mit weiteren Antidiabetika) und wie viele Patienten davon explizit mit GLP-1-Analogen plus Insulin therapiert werden, wird nochmal separat in Tabelle 47 dargestellt.

Altersgruppe [in Jahren]	< 55	55-64	65-74	≥ 75	T2D im Altenheim
Anzahl T2D (%)	20 (5,68)	57 (16,19)	76 (21,59)	118 (33,52)	81 (23,01)
Nur Insulin	0	0	5,26	2,54	6,17
Insulin + Metformin	25	17,54	22,37	9,32	16,05
Insulinotrope Antidiabetika	30	57,89	53,95	50,85	65,43
Neue Antidiabetika	50	43,86	23,68	23,73	11,11
GLP-1-Analoga	15	12,28	1,32	0	0
GLP-1-Analoga + Insulin	0	5,26	0	0	0

Tabelle 47: Anzahl Typ-2-Diabetiker mit verordneten Antidiabetika unterteilt in Altersgruppen [in Prozent]

33,52% und damit, im Vergleich zu den anderen dargestellten Altersgruppen, der größte Anteil der 352 untersuchten Typ-2-Diabetiker, deren Geburtsdatum in der Apotheke hinterlegt ist, ist über 75 Jahre alt und lebt weder in einer betreuten Einrichtung noch im Alten-/ Pflegeheim. Auch bei diesem untersuchten Patientenkollektiv ist gut zu erkennen, dass die Prävalenz des Diabetes mellitus mit fortgeschrittenem Alter zunimmt.

Auffällig ist, dass jüngere Patienten (< 65 Jahren) nicht ausschließlich mit Insulin therapiert werden, sondern Insulin bei diesen Altersgruppen lediglich in Kombination mit einem oralen Antidiabetikum und/ oder einem GLP-1-Analogen verordnet wird. Bei älteren Diabetikern über 65 Jahre kommt hingegen kein GLP-1-Analogen zum Einsatz. Am häufigsten werden neuere inkretinbasierte Therapieoptionen bei der jüngsten Patientengruppe unter 55 Jahren verordnet. Sowohl die „Neuen Antidiabetika“ insgesamt, die DPP-4-Inhibitoren, feste Wirkstoffkombinationen mit Metformin und GLP-1-Analoga einschließen, als auch speziell die GLP-1-Analoga werden von den unter 55-Jährigen mit jeweils 50% und 15% der insgesamt 20 Patienten am häufigsten von der Apotheke bezogen. Insgesamt sieben (12,28%) der Patienten zwischen 55 und 64 Jahren beziehen ebenfalls regelmäßig GLP-1-Analoga in der Apotheke. Bei drei der sieben Patienten kann anhand der Einkäufe in der Apotheke auf eine Kombinationstherapie mit Insulin und GLP-1-Analogen geschlossen werden.

Im Hinblick auf die Vermeidung von vaskulären Folgeschäden ist der Einsatz neuerer Therapieoptionen ohne Hypoglykämiegefahr, insbesondere bei jungen Patienten, sehr wichtig. Das Assessment zeigt, dass zwar junge Patienten häufiger mit neuen Substanzen therapiert werden, jedoch nach wie vor auch bei dieser Altersgruppe ältere orale Substanzen mit hohem Hypoglykämierisiko zum Einsatz kommen und häufig zu früh mit Insulin therapiert wird. 57,89% und damit mehr als die Hälfte der Diabetiker zwischen 55 und 64 Jahren beziehen innerhalb von vier Jahren insulinotrope Antidiabetika und sind damit einem erheblichen Hypoglykämierisiko und auch einem erhöhten kardiovaskulärem Risiko ausgesetzt. Lediglich 43,86% der Patienten dieser Altersgruppe beziehen auch neuere Wirkstoffe in der Apotheke.

#### 4.3.2.8. Vergleich der verordneten Medikation Hausarzt/ Diabetologe

Nach Angaben des Deutschen Gesundheitsberichtes Diabetes 2014 werden rund 90 Prozent der Typ-2-Diabetiker auf der Hausarztstufe und nur ca. 10 Prozent in Schwerpunktpraxen versorgt [18]. Bei der Wirkstoffauswahl zur antidiabetischen Therapie sollten prinzipiell Kriterien wie der Beleg der Wirksamkeit anhand klinisch relevanter Endpunkte, die Eignung von Wirkmechanismus, Patientenpräferenzen und die Patientensicherheit berücksichtigt werden [8]. Diese Grundsätze gelten für jeden Arzt, der einen Patienten mit Typ-2-Diabetes therapiert.

Wie die Empfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“ zeigen, konnten die Experten jedoch aufgrund unterschiedlicher Interpretation und unterschiedlicher klinischer Gewichtung der berücksichtigten Evidenz hinsichtlich der Pharmakotherapie keine Einigung erzielen [8]. Dementsprechend empfehlen DEGAM und AkdÄ einen anderen Therapiealgorithmus als DDG und DGIM. Ob sich im Versorgungsaltag ebenfalls Unterschiede in der medikamentösen Therapie zwischen Hausarzt (DEGAM/ AkdÄ) und Diabetologe (DDG/ DGIM) erkennen lassen, wird im Folgenden untersucht.

Wie bereits in Kapitel 4.2.3. *Vergleich Hausarzt/ Diabetologe* dargestellt, wird der Großteil (64,15%) der 53 befragten Typ-2-Diabetiker ausschließlich von einem Hausarzt betreut. Abbildung 49 zeigt, welche Therapieformen bei diesen Patienten im Versorgungsaltag Anwendung finden.

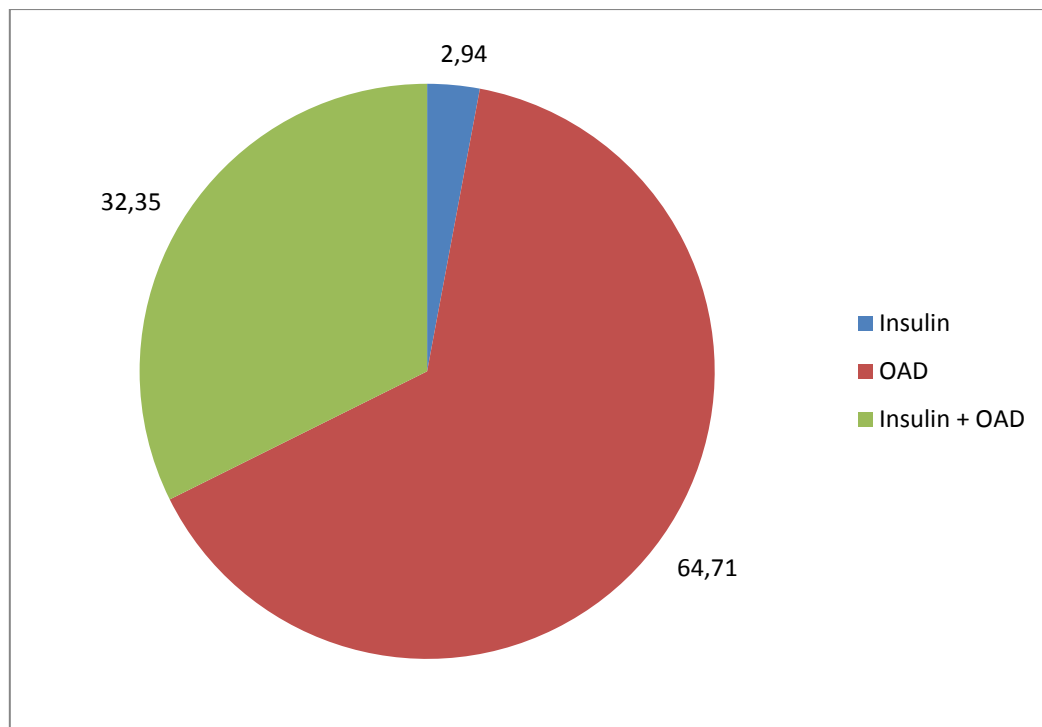
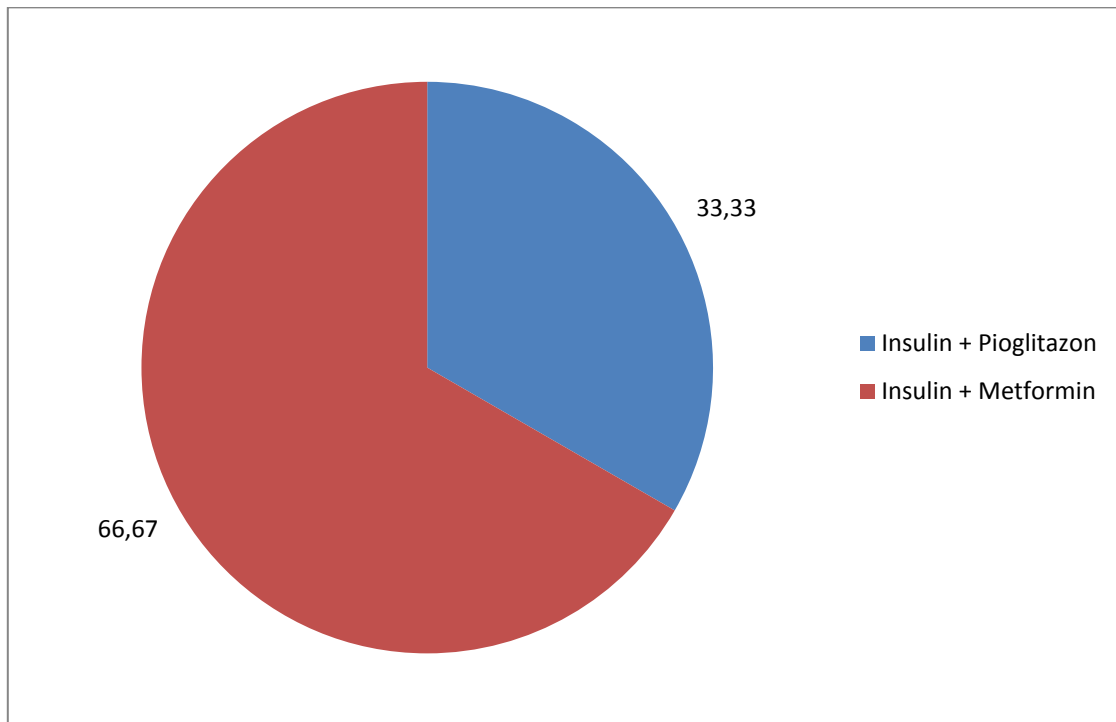


Abbildung 49: In Hausarztpraxen betreute Typ-2-Diabetiker differenziert nach Therapieform [in Prozent]

64,71% der insgesamt 34 in Hausarztpraxen betreuten Typ-2-Diabetiker werden während des vierjährigen Beobachtungszeitraums ausschließlich mit oralen Antidiabetika (einschließlich GLP-1-Analoga) therapiert.

11 (32,35%) Diabetiker beziehen sowohl Insulin als auch orale Antidiabetika (einschließlich GLP-1-Analoga) innerhalb von vier Jahren in der Apotheke und werden auch zeitgleich mit dieser Kombination therapiert. Nur 1 (2,94%) Patient wird dauerhaft mit einem Basal- und kurzwirksamen Insulin therapiert.

Ausschließlich beim Diabetologen in Behandlung sind 3 (5,66%) Patienten, welche alle mit Insulin und oralen Antidiabetika therapiert werden. Welche Kombinationstherapien vom Diabetologen verordnet werden, ist in Abbildung 50 dargestellt.

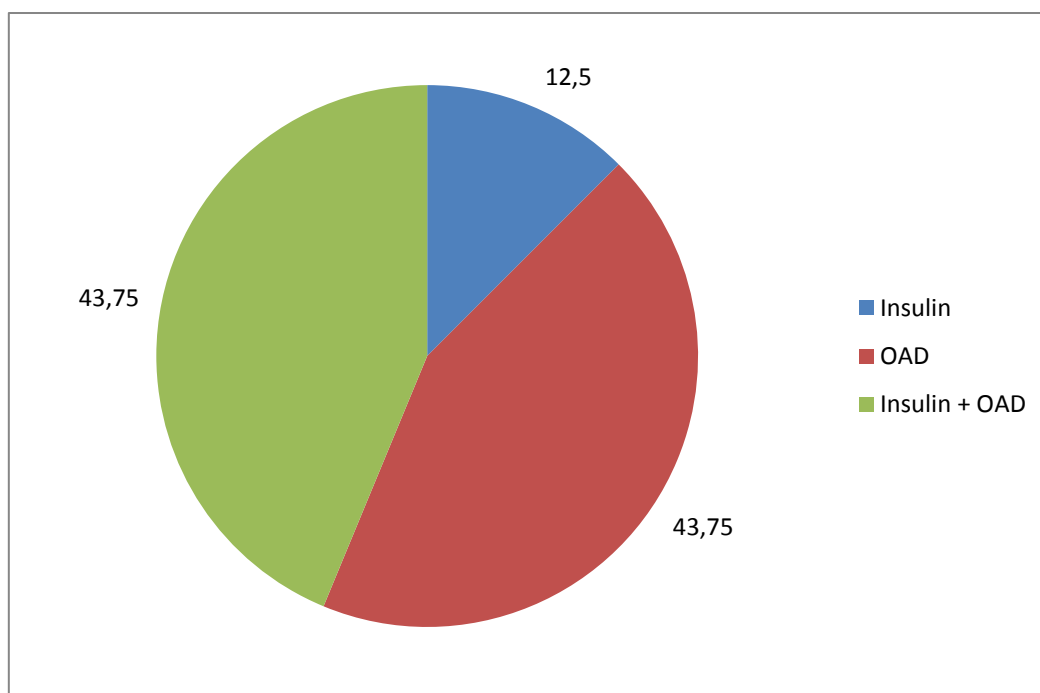


**Abbildung 50: In diabetologischen Schwerpunktpraxen betreute Typ-2-Diabetiker differenziert nach Therapieform [in Prozent]**

Zwei Patienten werden innerhalb von vier Jahren zeitgleich mit Insulin und Metformin therapiert, 1 Diabetiker bezieht Insulin und Pioglitazon in der Apotheke. Ein Patient bezieht kurzzeitig auch einen DPP-4-Inhibitor, der jedoch – den Einkäufen in der Apotheke zufolge – im Laufe der Zeit durch das Metformin ersetzt wird. GLP-1-Analoga werden bei den drei, ausschließlich vom Diabetologen betreuten Typ-2-Diabetiker, nicht eingesetzt.

Die 16 (47,01%) Typ-2-Diabetiker, die sowohl bei einem Hausarzt als auch bei einem Diabetologen in Behandlung sind, werden relativ ausgeglichen mit einer reinen OAD-Therapie als auch mit einer Kombination aus Insulin und OAD behandelt. Nur 2 (12,5%) Patienten dieser Gruppe werden ausschließlich mit Insulin therapiert (siehe Abbildung 51, Seite 133).





**Abbildung 51: Sowohl vom Hausarzt als auch vom Diabetologen betreute Typ-2-Diabetiker differenziert nach Therapieform [in Prozent]**

Wie die Abbildungen zeigen, werden Typ-2-Diabetiker, die ausschließlich vom Hausarzt betreut werden, häufiger mit oralen Antidiabetika therapiert. Ist ein Diabetiker in einer diabetologischen Schwerpunktpraxis permanent oder vorübergehend in Behandlung, wird er häufiger mit Insulin, zumindest in Kombination mit oralen Antidiabetika, behandelt.

Nach DEGAM und AkdÄ werden in der NVL nur die Substanzen und Vorgehensweisen empfohlen, für die es einen positiven Studienbeleg auf Basis von methodisch hoch zuverlässigen Studien gibt. Nach Metformin als Mittel der ersten Wahl, empfehlen die Experten den Einsatz von Humaninsulin und dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid. Demgegenüber stehen die Empfehlungen der DDG und DGIM, die bei Metformin-Unverträglichkeit für den Einsatz neuerer Wirkstoffe wie DPP-4-Hemmer, GLP-1-Analoga und SGLT2-Hemmer plädieren [8]. Sofern Hausärzte und Diabetologen nach Leitlinie therapieren, sollte sich erwartungsgemäß der vermehrte Einsatz der entsprechend empfohlenen antidiabetischen Wirkstoffe im Versorgungsalltag widerspiegeln.

Die einzelnen Wirkstoffe, die innerhalb von vier Jahren für die insgesamt 53 Typ-2-Diabetiker verordnet wurden, sind in Tabelle 48, Seite 134 dargestellt. Die Tabelle zeigt den prozentualen Anteil einzelner Wirkstoffe in Bezug auf alle in vier Jahren verordneten Antidiabetika des jeweiligen verordnenden Arztes. Es ist ersichtlich, dass mit 37,50% beim Diabetologen am häufigsten Insulin verordnet wird. Zusammengefasst überwiegt der prozentuale Anteil der insulinotropen Antidiabetika mit hohem Hypoglykämierisiko (Insulin, Sulfonylharnstoff, Glinid) in allen drei Gruppen. Wider Erwarten überwiegen diese Wirkstoffe mit 50% am deutlichsten bei den 3 Typ-2-Diabetikern, die ausschließlich beim Diabetologen betreut werden. Hier werden mit nur 12,5% in Bezug auf alle verordneten Antidiabetika am wenigsten neuere Wirkstoffe (DPP-4-Inhibitoren, feste Kombinationspräparate mit Metformin, GLP-1-Analoga) eingesetzt.

Wirkstoff	Hausarzt	Diabetologe	Hausarzt und Diabetologe
Insulin	17,91	37,50	27,28
Metformin	41,79	25	36,36
Gliptin + Metformin (Komb.präparate)	10,45	-	9,09
Glitazon + Metformin (Komb.präparate)	-	-	-
DPP-4-Hemmer/ Gliptin	8,96	12,5	3,03
Glitazon	5,97	12,5	6,06
Glinid	-	12,5	-
Sulfonylharnstoff	11,94	-	9,09
Alpha-Glucosidasehemmer	1,49	-	-
GLP-1-Analogon	1,49	-	9,09

Tabelle 48: Anteil verordneter Antidiabetika differenziert nach verordnendem Arzt [in Prozent]

An dieser Stelle ist jedoch anzumerken, dass bei n=3 Patienten natürlich keine sinnvolle quantitative Statistik betrieben werden kann. Abgesehen davon kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Typ-2-Diabetespatienten, die ausschließlich beim Diabetologen behandelt werden, ein atypischer Krankheitsverlauf (z.B. schwer einstellbar, viele Komplikationen, bestehende Komorbiditäten) vorliegt. Mit 21,21% werden die neueren Wirkstoffe am häufigsten bei den Typ-2-Diabetikern, die sowohl bei einem Hausarzt als auch bei einem Diabetologen in Behandlung sind, verordnet.

Hinsichtlich des Hypoglykämierisikos sind die Typ-2-Diabetiker jedoch bei einem Hausarzt am besten betreut. Hier machen die insulinotropen Antidiabetika zusammengefasst mit 29,85% den niedrigsten prozentualen Anteil aus. Angesichts der zu geringen Anzahl von Typ-2-Diabetikern, die ausschließlich in einer diabetologischen Schwerpunktpraxis in Behandlung sind sowie der zu unterschiedlichen Patientenstruktur in den drei untersuchten Gruppen, lässt sich in diesem Fall jedoch keine abschließende Bewertung vornehmen.

Es ist jedoch aufgrund der Empfehlungen in der Leitlinie erwartet worden, dass zumindest bei den Patienten, die sowohl beim Hausarzt als auch beim Diabetologen betreut werden, der prozentuale Anteil neuerer Antidiabetika (21,21%) deutlich höher ist als bei den ausschließlich vom Hausarzt betreuten Diabetikern (20,90%), was jedoch im Versorgungsalltag ganz offensichtlich nicht der Fall ist.

#### 4.3.2.9. Vergleich antidiabetischer Therapieformen Altenheim/ Nicht-Altenheim

Menschen werden zunehmend älter. Daher muss die medizinische Versorgung dem Alter und den damit verbundenen alterstypischen Handicaps und Komplikationen entsprechend angepasst werden. Bei Patienten im Alter von über 75 Jahren liegt die Prävalenz des Diabetes mellitus bei über 20% und bei Bewohnern von Pflegeheimen sogar bei über 25% [132]. Dementsprechend spielen chronische Erkrankungen wie der Diabetes mellitus Typ 2 eine bedeutende Rolle bei multimorbiden geriatrischen Patienten, die in Pflegeheimen leben. Hier sollten aus diabetologischer Sicht die Symptommfreiheit und die Verhinderung von Akutkomplikationen, insbesondere der Hypoglykämien, im Vordergrund stehen.

Insgesamt werden 69,80% und damit der größte Anteil der 298 Typ-2-Diabetiker, die nicht im Pflegeheim leben, ausschließlich mit oralen Antidiabetika (einschließlich GLP-1-Analoga) therapiert. Bei den 84 im Pflegeheim lebenden Diabetikern sind es 60,71% mit reiner OAD-Therapie. Welche Antidiabetika bei Diabetikern im Alten-/ Pflegeheim (Gruppe 1) und bei den übrigen Patienten (Gruppe 2), die im häuslichen Wohnumfeld leben, eingesetzt werden und ob es Unterschiede zwischen diesen beiden Patientengruppen gibt, wird im Folgenden untersucht. Der prozentuale Anteil der bei den Diabetikern im Pflegeheim verordneten Antidiabetika ist in Abbildung 52 dargestellt.

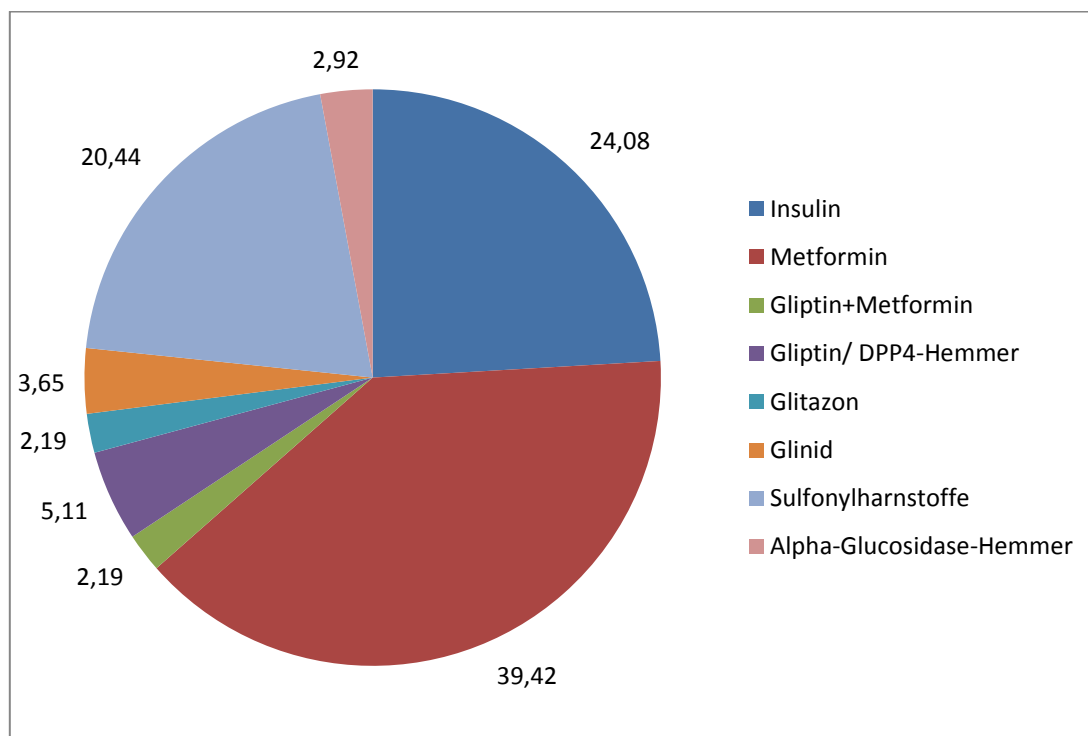


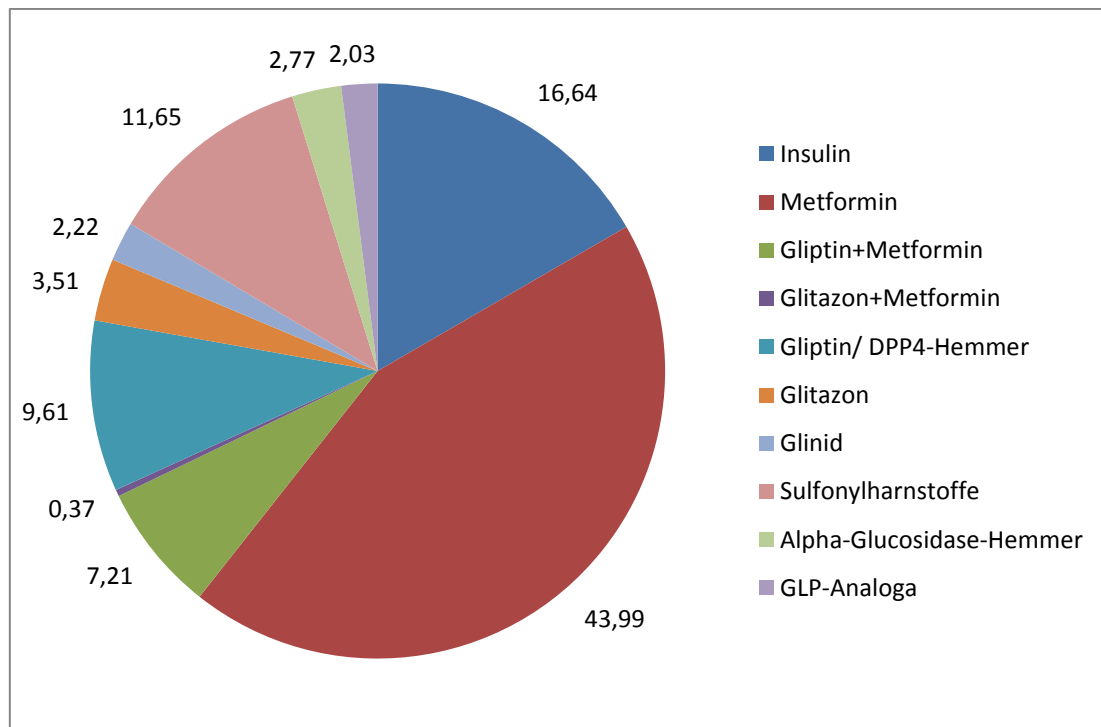
Abbildung 52: Für n=84 im Pflegeheim lebende Typ-2-Diabetiker verordnete Antidiabetika [in Prozent]

Das Biguanid Metformin ist mit 39,42% das am häufigsten verordnete Antidiabetikum bei den Pflegeheimbewohnern. Danach folgen die Insuline mit 24,08% und die Sulfonylharnstoffe mit 20,44%. Die neuen Therapieoptionen (DPP-4-Inhibitoren und feste Kombinationen mit Metformin) werden bei dieser Patientengruppe wenig eingesetzt und machen zusammengefasst lediglich einen prozentualen Anteil von 7,30% aus.

Pflegeheimbewohner erhalten häufiger Insulin als Diabetiker im häuslichen Wohnumfeld (24,08% zu 16,64%). Zusammengefasst mit Insulin machen die insulinotropen oralen Antidiabetika (Sulfonylharnstoff, Glinid) bei den Pflegeheimbewohnern mit Diabetes einen prozentualen Anteil von 48,18% aus.

Im Vergleich dazu werden Typ-2-Diabetiker, die nicht im Pflegeheim leben, häufiger mit neueren Wirkstoffen therapiert (siehe Abbildung 53). DPP-4-Inhibitoren, Kombinationspräparate mit Metformin und GLP-1-Analoga nehmen zusammengefasst bei dieser Patientengruppe einen prozentualen Anteil von 18,85% ein. Unter anderem mit einem GLP-1-Analogen werden in dieser Gruppe 11 Diabetiker therapiert, wohingegen diese neue Wirkstoffgruppe bei den Altenheimpatienten keine Rolle spielt.

Die insulinotropen Antidiabetika (Insulin, Sulfonylharnstoff, Glinid) nehmen bei den jüngeren Patienten, die nicht im Pflegeheim leben, mit insgesamt 30,50% aller verordneten Wirkstoffe nach wie vor einen größeren Anteil als die neueren Wirkstoffe in Anspruch, was im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko nicht von Vorteil ist.



**Abbildung 53: Für n=298 nicht im Pflegeheim lebende Typ-2-Diabetiker verordnete Antidiabetika [in Prozent]**

Geriatrische Patienten mit eingeschränkten motorischen, kognitiven und funktionellen Fähigkeiten sollten eine möglichst einfache und übersichtliche medikamentöse Therapie erhalten. Geriatrische Patienten mit Diabetes mellitus sind schon aufgrund ihrer Multimorbidität meist durch Mehrfachkombinationen belastet [132]. Hinzu kommen körperliche Einschränkungen wie die renale und hepatische Insuffizienz, die bei der Wirkstoffauswahl berücksichtigt werden müssen. Demnach ist im Hinblick auf die Kontraindikationen der Biguanide und der häufig vorkommenden diabetischen Niereninsuffizienz bei älteren Patienten der hohe prozentuale Metformin-Anteil bei den durchschnittlich 83-jährigen Diabetikern im Alten-/ Pflegeheim beachtlich.

Mehr noch als bei jüngeren Menschen ist bei geriatrischen Patienten mit Diabetes mellitus eine Begrenzung der medikamentösen Therapie auf maximal Zweifachkombinationen empfehlenswert [132]. Die Anzahl der verordneten Wirkstoffe für die beiden Patientengruppen innerhalb vier Jahren ist in Tabelle 49 dargestellt.

	<b>Gruppe 1 (n=84)</b>	<b>Gruppe 2 (n=298)</b>
Patienten mit 1 WS	44 (52,38%)	117 (39,26%)
Patienten mit 2 WS*	30 (35,71%)	133 (44,63%)
Patienten mit $\geq 3$ WS*	10 (11,90%)	49 (16,44%)

\* nicht zwingend zeitgleiche Therapie

**Tabelle 49: Typ-2-Diabetiker unterteilt nach Wirkstoffanzahl (WS = Wirkstoff)**

Entsprechend der Empfehlung, eine möglichst einfache medikamentöse Therapie bei geriatrischen Patienten auszuwählen, werden 52,38% der Patienten im Alten-/ Pflegeheim (Gruppe 1) über vier Jahre ausschließlich mit einem Wirkstoff therapiert. Die in Tabelle 49 angegebenen Patientenzahlen mit zwei, drei oder mehr verordneten Antidiabetika, bedeutet nicht unbedingt, dass diese Patienten tatsächlich zeitgleich mit dieser Anzahl an Wirkstoffen therapiert werden. Es sind auch Therapieumstellungen miteingeschlossen. Insgesamt bei 19 der 84 im Pflegeheim lebenden Typ-2-Diabetiker sind im Assessment Therapieumstellungen nachzuvollziehen.

Bei den Diabetikern, die nicht im Alten-/ Pflegeheim leben (Gruppe 2) werden 44,63% und damit die meisten Diabetiker dieser Gruppe mit zwei unterschiedlichen Antidiabetika, jedoch nicht zwingend zeitgleich, über vier Jahre therapiert.

Grundsätzlich sind bei älteren Menschen ohne Beeinträchtigung des funktionellen Status alle Therapieschemata möglich, die auch bei jüngeren Menschen eingesetzt werden. Bei gebrechlichen Diabetespatienten mit Einschränkungen des funktionellen Status sollten jedoch einfachere Therapieschemata bevorzugt werden [132]. Viele geriatrische Patienten können durchaus von einer frühzeitigen Insulintherapie profitieren, sofern ihr Therapieziel mit nichtmedikamentösen Therapieanstrengungen oder einfacher oraler Therapie nicht mehr erreicht werden kann. Da bei dieser Patientengruppe der Behandlungsschwerpunkt meist nicht mehr in der Vermeidung von Übergewicht, sondern vielmehr in der Vermeidung von Fehl- und Mangelernährung liegt, ist die Insulintherapie für viele geriatrische Patienten eine gute Möglichkeit, eine anabole Stoffwechselsituation zu erzielen. Hierdurch kann sogar eine Verbesserung der Kraft, Mobilität und teilweise auch der Kognition erreicht werden [132].

Und trotz dieser möglichen positiven Effekte einer Insulintherapie sollte das erhöhte Hypoglykämierisiko als Akutkomplikation dieser Therapieform bei geriatrischen Patienten nicht unterschätzt werden.

Die Verordnungen für die Patienten in den Altersheimen stammen in der Regel von denselben niedergelassenen Hausärzten, die auch die übrigen, nicht stationären Patienten behandeln. Die zu beobachtenden Unterschiede in der Medikation müssen daher im Wesentlichen auf Unterschiede zurückzuführen sein, die entweder auf den Umstand der Hospitalisierung (also z.B. Gebrechlichkeit, aber auch Umstand der besseren Betreuung gegenüber sich alleine versorgenden Gleichaltrigen) oder auf sonstige, Diabetesbezogene Merkmalsunterschiede seitens der Patienten zurückzuführen sind.

Das Medikationsassessment zeigt, dass die medikamentöse Versorgungslage sowohl bei Typ-2-Diabetikern, die im häuslichen Wohnumfeld leben, als auch bei Patienten mit Diabetes im Pflegeheim, nach wie vor optimierungsfähig ist. Wünschenswert für beide Patientengruppen wäre der vermehrte Einsatz neuerer Therapieoptionen ohne erhöhtes Hypoglykämierisiko. Für die jüngeren Patienten hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos und für geriatrische Menschen mit Diabetes zur Vermeidung schwerer Akutkomplikationen.

#### **4.3.2.10.    *Neuere antidiabetische Therapieoptionen***

Ziele einer Langzeittherapie des Typ-2-Diabetes sind insbesondere die Verhinderung der mikro- und makroangiopathischen Folgeschäden, die Wiederherstellung der Lebensqualität, die Reduktion von Begleiterkrankungen, das Erreichen einer Therapiezufriedenheit und -adhärenz sowie die Vermeidung von Hypoglykämien und Gewichtszunahme [131].

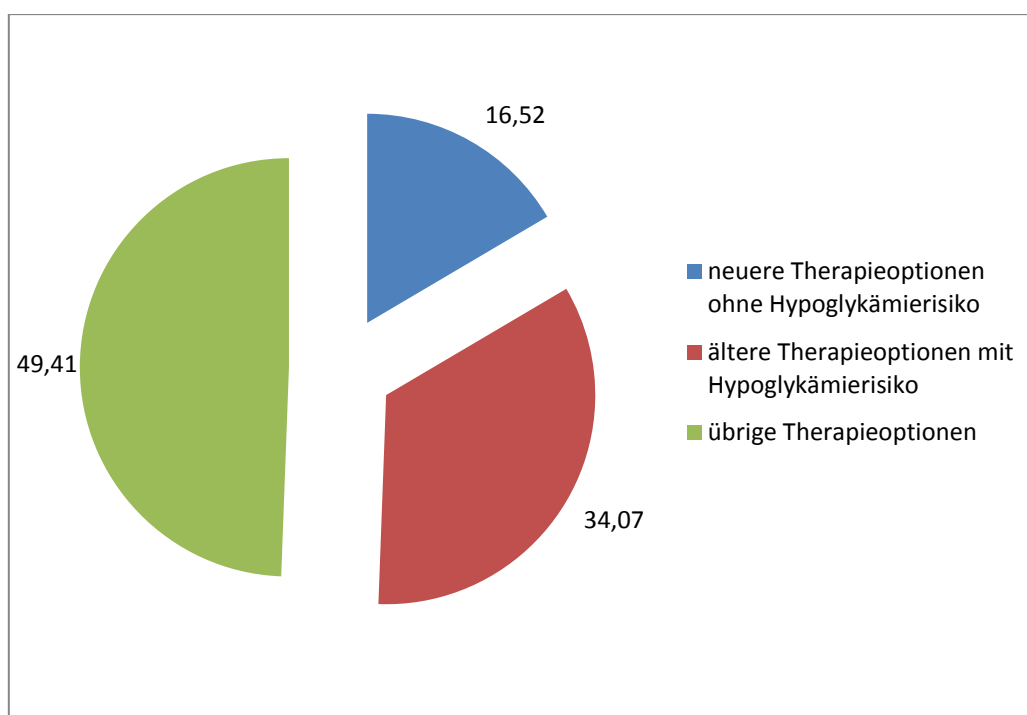
Auch wenn höhere Blutzuckerwerte mit einem höheren Risiko für Folgekomplikationen assoziiert sind, bedeutet dies nicht zwangsläufig, dass Patienten grundsätzlich von einer normnahen Blutzuckereinstellung profitieren [131]. So haben beispielsweise die Ergebnisse der UKPDS-Studie [28] eindrucksvoll gezeigt, dass eine möglichst normnahe Blutzuckereinstellung hinsichtlich mikroangiopathischer Komplikationen zwar vorteilhaft sein kann, die 2-5-fach erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei Diabetes [131] ließ sich jedoch durch eine intensive medikamentöse Blutzuckereinstellung nicht reduzieren. Dementsprechend ist eine gute Blutzuckereinstellung zwar nach wie vor wichtig für die Vermeidung mikrovaskulärer Folgeschäden, bei der Therapie- und Wirkstoffauswahl beim Typ-2-Diabetes sollten jedoch auch die anderen, oben aufgeführten Therapieziele berücksichtigt werden.

Sulfonylharnstoffe, Glinide, DPP-4-Inhibitoren, GLP-1-Analoga und natürlich Insulin führen durch eine Erhöhung des Insulinspiegels zu einer Senkung des Blutzuckers. Erfolgt diese Erhöhung des Insulinspiegels glukoseunabhängig, das heißt auch bei niedrigen Blutglukosespiegeln (Sulfonylharnstoffe, Glinide, Insulin), besteht ein Hypoglykämierisiko. Bei neueren Therapieoptionen wie den DPP-4-Inhibitoren und Inkretinmimetika, die die Insulinsekretion glukoseabhängig steigern und bei Medikamenten, die andere Ansatzpunkte haben (Metformin, Acarbose, Pioglitazon oder die Ende 2012 zugelassenen SGLT2-Inhibitoren), geht mit sinkenden Blutzuckerspiegeln die Insulinsekretion zurück.

Bei diesen Substanzen besteht daher, wenn sie nicht mit den oben genannten potenziell hypoglykämieauslösenden Substanzen kombiniert werden, kein Hypoglykämierisiko [131].

Wie bereits in Kapitel 4.3.2.1. *Übersicht antidiabetische Therapieformen* dargestellt, zeigt die Analyse des Versorgungsalltags in öffentlichen Apotheken einen prozentualen Anteil neuerer Wirkstoffe und fester Wirkstoffkombinationen von 16,52% in Bezug auf alle in vier Jahren (2009-2012) verordneten Antidiabetika.

Dementsprechend werden insgesamt mit einem prozentualen Anteil von 34,07% nach wie vor häufiger Wirkstoffe mit hohem Hypoglykämierisiko (Insulin, Sulfonylharnstoff, Glinid) verordnet. Andere Antidiabetika wie Metformin, Pioglitazon, feste Wirkstoffkombinationen bestehend aus Metformin und Pioglitazon sowie Alpha-Glukosidasehemmer nehmen zusammengefasst mit 49,41% den größten Anteil aller verordneten Antidiabetika ein (siehe Abbildung 54).



**Abbildung 54: Anteil neuerer und älterer Therapieoptionen [in Prozent]**

Im Hinblick auf das erhöhte Hypoglykämierisiko und das damit verbundene erhöhte kardiovaskuläre Risiko sollten Wirkstoffe wie Insulin, Sulfonylharnstoffe und Glinide erst nach ausführlicher Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses und nur bei bestehenden Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten für andere Wirkstoffe bei jüngeren Patienten (< 65 Jahren) eingesetzt werden. Bei älteren Patienten (> 65 Jahren) und bei geriatrischen Pflegeheimbewohnern mit Diabetes sind diese Substanzen aufgrund der Akutkomplikationen in Form von Hypoglykämien ebenfalls mit Vorsicht einzusetzen.

Der prozentuale Anteil der verordneten neueren Antidiabetika in Bezug auf alle in vier Jahren gekauften Wirkstoffe und in den jeweiligen Altersgruppen der untersuchten Typ-2-Diabetiker ist in Tabelle 50, Seite 140 dargestellt.

Altersgruppe [Jahre]	< 55	55-64	65-74	≥ 75	Typ-2- Diabetiker im Altenheim
Anteil neuer OAD [%]	32,4	22,6	14,7	16	7,3

Tabelle 50: Anteil neuerer Antidiabetika unterteilt in Altersgruppen [in Prozent]

Mit 32,40% ist der prozentuale Anteil der neueren Antidiabetika wie den DPP-4-Inhibitoren, festen Kombinationspräparaten mit Metformin und GLP-1-Analoga in der Altersgruppe bei den unter 55-jährigen Diabetikern am größten. Bei den Patienten, die im Pflegeheim leben, ist der prozentuale Anteil dieser Wirkstoffe in Bezug auf alle verordneten Antidiabetika mit 7,3% am geringsten.

Insgesamt 77 (22%) der untersuchten Typ-2-Diabetiker sind jünger als 65 Jahre und gelten nach Definition der WHO als „jüngere Menschen“ [124].

In dieser Altersgruppe werden innerhalb von vier Jahren, zumindest zeitweise, 45,45% der Patienten mit neuern Wirkstoffen therapiert und zusammengefasst machen in den beiden jüngeren Altersgruppen (< 55 Jahre und 55-64 Jahre) die neueren Therapieoptionen in Bezug auf alle verordneten Antidiabetika einen prozentualen Anteil von 25% aus.

Von den 275 (78%) älteren Patienten über 65 Jahren werden zeitweise insgesamt 20% mit neueren Therapieoptionen behandelt. Zusammengefasst beläuft sich der prozentuale Anteil dieser Wirkstoffe auf 14% bei den älteren Patienten, Diabetiker im Alten-/ Pflegeheim eingeschlossen.

GLP-1-Analoga oder Inkretinmimetika, die eine gute Alternative zur Insulintherapie darstellen können, werden lediglich bei jüngeren Patienten eingesetzt. Insgesamt 11 Typ-2-Diabetiker werden innerhalb des Beobachtungszeitraums, zumindest zeitweise, mit einem solchen Wirkstoff therapiert. Diese 11 Typ-2-Diabetiker sind zwischen 50 und 66 Jahren alt, das durchschnittliche Alter liegt bei 57,64 Jahren (Median: 57 Jahre, Standardabweichung: 5,12). Bei 7 dieser 11 Patienten sind zeitweise auch Bezüge von Insulin im Assessment nachzuvollziehen. Tatsächlich zeitgleich mit einem GLP-1-Analagon und einem mittel- bis langwirksamen Insulin werden allerdings nur drei Diabetiker therapiert.

Es bleibt abzuwarten, ob der Stellenwert der neueren inkretinbasierten Substanzen zukünftig im Versorgungsalltag von Typ-2-Diabetikern weiter an Bedeutung gewinnt und ob diese Wirkstoffe auch für ältere Typ-2-Diabetiker als gute und sichere Alternative zur Insulintherapie bei Versagen der oralen Medikation erfolgreich sein werden. Auch die SGLT2-Hemmer stellen eine neue und gute Therapieoption dar, konnten aufgrund ihrer Markteinführung Ende 2012 während des Beobachtungszeitraums allerdings noch nicht eingesetzt und entsprechend berücksichtigt werden.



**4.3.2.11. Typ-2-Diabetiker mit erhöhtem Hypoglykämierisiko**

Von den insgesamt 382 untersuchten Typ-2-Diabetikern werden 205 (53,66%) Patienten innerhalb des Zeitraums von 2009 bis 2012, zumindest zeitweise und gegebenenfalls in Kombination mit anderen Antidiabetika, mit Insulin und/ oder insulinotropen Antidiabetika (Sulfonylharnstoff, Glinid), die glukoseunabhängig wirken, therapiert (siehe Tabelle 51).

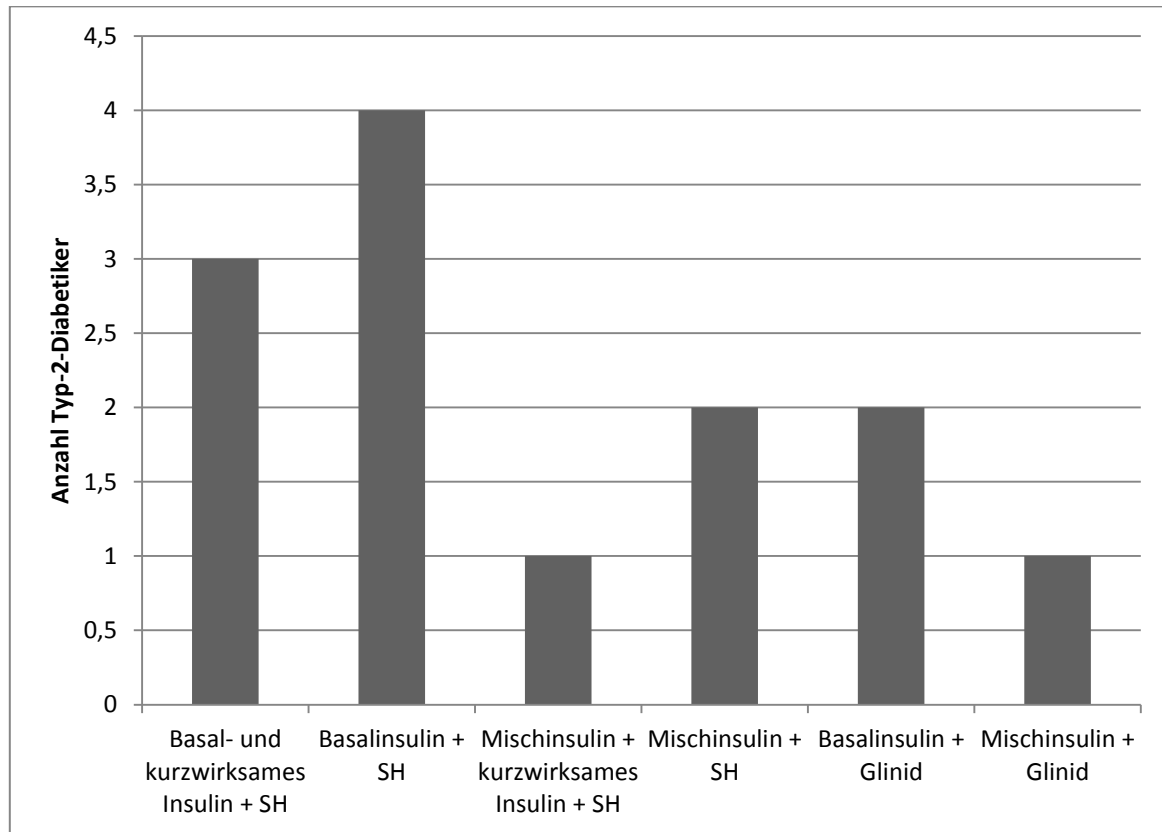
<b>Insulinotrope Antidiabetika</b>	<b>Anzahl Typ-2-Diabetiker (%)</b>	<b>weiblich (%)</b>	<b>männlich (%)</b>
Ausschließlich Insulin	14 (3,66)	8 (57,14)	6 (42,86)
Insuline + andere Antidiabetika	109 (28,53)	56 (51,38)	53 (48,62)
Ausschließlich Sulfonylharnstoffe	23 (6,02)	12 (52,17)	11 (47,83)
Sulfonylharnstoffe + andere Antidiabetika	48 (12,57)	30 (62,50)	18 (37,50)
Ausschließlich Glinide	4 (1,05)	3 (75)	1 (25)
Glinide + andere Antidiabetika	7 (1,83)	3 (42,86)	4 (57,14)
Anzahl Typ-2-Diabetiker mit Hypoglykämierisiko total	205 (53,66)	112 (54,63)	93 (45,37)
Anzahl Typ-2-Diabetiker total	382 (100)	200 (52,36)	182 (47,64)

**Tabelle 51: Typ-2-Diabetiker mit erhöhtem Hypoglykämierisiko**

55 der insgesamt 205 hypoglykämiegefährdeten Typ-2-Diabetiker leben im Alten-/ Pflegeheim. Das sind 65,48% aller untersuchten im Pflegeheim lebenden Diabetiker. Von den insgesamt 298 im häuslichen Wohnumfeld lebenden Diabetikern haben 150 (50,34%) Patienten aufgrund ihrer antidiabetischen Medikation ein erhöhtes Hypoglykämierisiko.

Frauen und Männer sind durch ihre antidiabetische Medikation annähernd gleich häufig (Frauen: 56%, Männer: 51%) der Hypoglykämiegefahr ausgesetzt.

Anhand der gespeicherten Einkäufe in der Apotheke ist bei 13 Typ-2-Diabetikern zu erkennen, dass über einen bestimmten Zeitraum eine zeitgleiche Therapie mit zwei unterschiedlichen Wirkstoffen, die jeweils beide das Hypoglykämierisiko erhöhen, stattfindet. Diese Patienten sind durch die Kombinationen von Insulin mit einem insulinotropen oralen Antidiabetikum (Sulfonylharnstoff, Glinid) ganz besonders einem erhöhten Hypoglykämierisiko ausgesetzt. Welche Kombinationstherapien im Versorgungsalltag Anwendung finden, ist in Abbildung 55 dargestellt.



**Abbildung 55: Typ-2-Diabetiker mit Therapiekombinationen, bestehend aus Insulin + insulinotropem OAD**

Sulfonylharnstoffe wie Glimepirid und Glibenclamid sind zwar für die Kombinationstherapie mit Insulin zugelassen, eine solche Kombination sollte allerdings nur dann eingesetzt werden, wenn aus unterschiedlichen Gründen keine alternative Therapiekombination zur Verfügung steht. Die zeitgleiche Kombination von Basalinsulin mit einem Sulfonylharnstoff ist bei vier der 13 Diabetiker erkennbar. Insgesamt 5 Patienten leben im Alten-/ Pflegeheim und sind durchschnittlich 85 Jahre alt (Median: 88 Jahre, Minimum: 76 Jahre, Maximum: 92 Jahre, Standardabweichung: 6,40). Zwei Diabetiker dieser Gruppe sind jünger als 65 Jahre. Im Hinblick auf das hohe Hypoglykämierisiko und die damit verbundenen möglichen Folgen sollten diese Kombinationstherapien, insbesondere bei jüngeren Patienten unter 65 Jahren und bei geriatrischen Diabetikern im Alten-/ Pflegeheim, vermieden werden.

Die Analyse des Versorgungsalltags zeigt, dass mehr als die Hälfte (53,44%) der insgesamt 382 untersuchten Typ-2-Diabetiker bereits durch ihre antidiabetische Medikation, zumindest zeitweise innerhalb des vierjährigen Beobachtungszeitraums, einem erhöhten Hypoglykämierisiko ausgesetzt sind.

#### **4.3.3. Abgleich der erfassten Therapieformen mit der NVL**

Leitlinien sind für gewöhnlich das Ergebnis strukturierter Konsensfindung. Sie münden meist in einheitliche – wenn auch unterschiedlich stark gewichtete – Empfehlungen der Fachgesellschaften. Dies ist bei der Nationalen Versorgungsleitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“, die zuletzt im April 2014 geändert wurde, allerdings nicht der Fall. Hier konnte unter den Experten der an der Leitlinie mitwirkenden Fachgesellschaften kein Konsens erzielt werden. Ab der 2. bis zur 4. Stufe des Therapiealgorithmus, also für die gesamte medikamentöse Behandlung, empfehlen Allgemeinärzte und Diabetologen unterschiedliche Strategien [133].

Zur besseren Einschätzung der Versorgungsqualität von Typ-2-Diabetikern ist es von Interesse, den tatsächlichen Versorgungsstand der Patienten mit den Vorgaben der Leitlinie zu vergleichen [134]. Das Ziel dieser vorliegenden Arbeit ist es daher zu überprüfen, ob es möglich ist, leitliniengerechte Therapien im Versorgungsalltag von Typ-2-Diabetikern zu identifizieren.

Aufgrund unterschiedlicher Konzepte der Experten stellt die NVL zwei Algorithmen zur Verfügung, an denen sich bei der Therapie von Typ-2-Diabetikern orientiert werden kann (siehe Abbildung 56, Seite 144) [8].

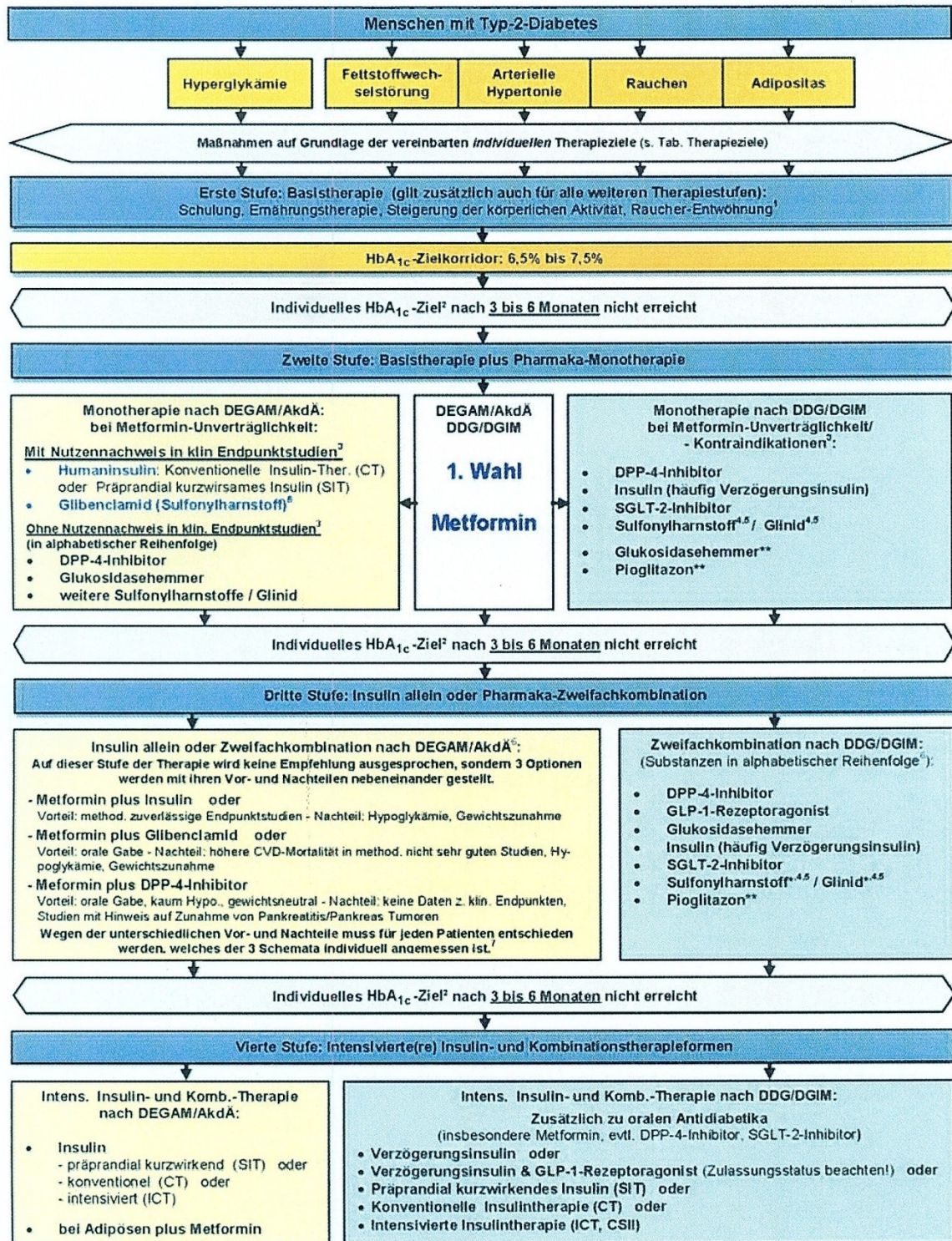


Abbildung 56: Medikamentöse Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, aus [8]

Hinsichtlich der Grundsätze der Wirkstoffauswahl wird deutlich, dass die Experten der an der Entstehung der NVL mitwirkenden Organisationen nicht einer Meinung sind. Einigung konnte lediglich hinsichtlich der nicht medikamentösen Basistherapie (erste Stufe), der Festlegung des HbA<sub>1c</sub>-Zielkorridors von 6,5% bis 7,5% sowie bei der Empfehlung des Wirkstoffes der ersten Wahl zur Therapie des Typ-2-Diabetes erzielt werden.



Im Vergleich zur vorherigen Version der Leitlinie konnten sich die Experten dieses Mal auf einen flexibleren Zielkorridor einigen. Der Paradigmenwechsel in der Diabetologie ist somit auch in der Leitlinie eindeutig erkennbar.

Zur Überprüfung der Möglichkeit, leitliniengerechte Therapien im Versorgungsalltag besser zu identifizieren, werden die einzelnen Therapiestufen der Leitlinie dargestellt, mit den in der Versorgungsrealität relevanten medikamentösen Therapieformen verglichen und bewertet. Aufgrund des zu hohen Komplexitätsgrades werden die 93 Typ-2-Diabetiker mit Therapieumstellungen beim Abgleich mit der Leitlinie nicht berücksichtigt.

### Erste Stufe: Basistherapie

Die Basistherapie umfasst alle lebensstilmodifizierenden, nicht medikamentösen Maßnahmen wie beispielsweise Schulung, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität, Nichtraucher und Stressbewältigungsstrategien (siehe Abbildung 57).

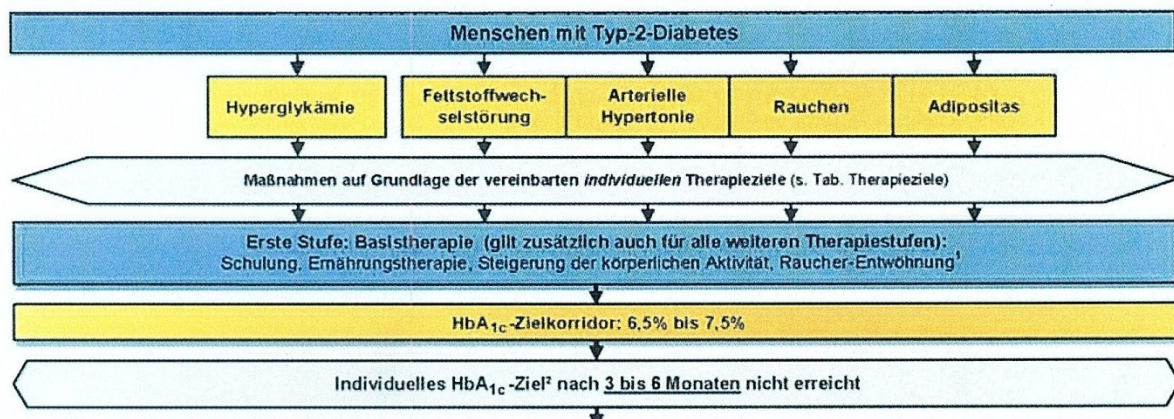


Abbildung 57: Die erste Stufe der Therapie des Typ-2-Diabetes, aus [8]

Die auf der ersten Stufe empfohlenen nicht medikamentösen Maßnahmen haben zu jedem Zeitpunkt der Therapie einen hohen Stellenwert und gelten zusätzlich auch für alle weiteren Therapiestufen. Sie sind jedoch im Medikationsassessment nicht ableitbar und können somit auch nicht auf ihre Umsetzung überprüft werden. Die angegebenen basistherapeutischen Maßnahmen sowie die Parameter Raucherstatus und Adipositas können nur durch eine zusätzliche Patientenbefragung ermittelt werden, was im weiteren Verlauf dieser Arbeit erfolgt.

Kann das individuelle Therapieziel mit Maßnahmen der Basistherapie innerhalb von drei bis sechs Monaten nicht erreicht werden, gibt die Leitlinie vor, zusätzlich mit einer Pharmaka-Monotherapie zu beginnen (siehe Abbildung 58, Seite 146).

## Zweite Stufe: Basistherapie plus Pharmaka-Monotherapie

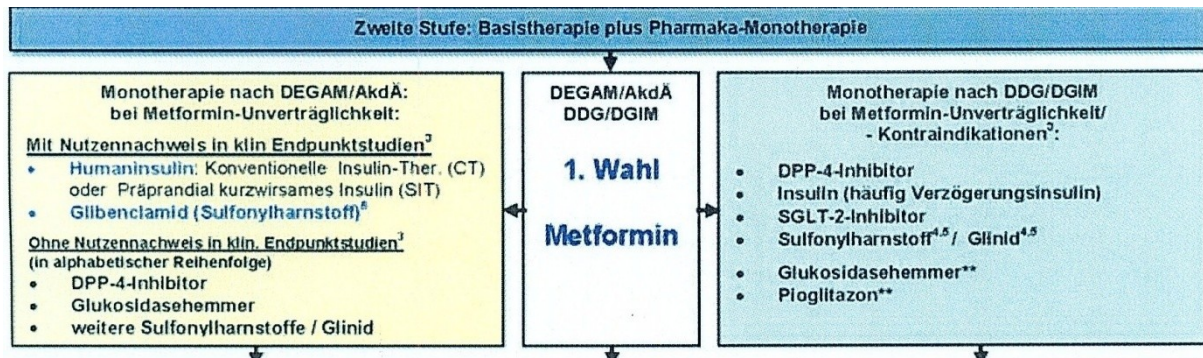


Abbildung 58: Die zweite Stufe der Therapie des Typ-2-Diabetes, aus [8]

Mittel der ersten Wahl ist sowohl für die DEGAM und AkdÄ als auch für die DDG und DGIM das Biguanid Metformin. Gründe für diese Entscheidung ist die belegte Wirksamkeit hinsichtlich Stoffwechseleinstellung, makrovaskulärer Risikoreduktion sowie weiterer günstiger Eigenschaften, insbesondere des geringen Einflusses auf Gewicht und Hypoglykämierate [8].

Bestehen Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen für diesen Wirkstoff, trennen sich die Expertenmeinungen. AkdÄ und DEGAM (gelb unterlegt) empfehlen alternativ mit Nutzensnachweis in klinischen Endpunktstudien belegte Therapiemöglichkeiten wie Humaninsulin oder Glibenclamid. Erst danach folgen Wirkstoffe wie DPP-4-Inhibitoren, Alpha-Glukosidasehemmer und weitere Sulfonylharnstoffe [8]. Dieser Therapiealgorithmus entspricht dem in der Evidenzbasierten Medizin üblichen Vorgehen. In erster Linie werden Wirkstoffe und Vorgehensweisen empfohlen, für die es auf Basis von Studien mit klinischen Endpunkten einen positiven Studienbeleg gibt (RCT's bzw. Kohortenstudien). Erst dann werden Substanzen vorgeschlagen, für die es Nutzens-Schadens-Belege nur auf Basis von sogenannten Surrogatparametern gibt [8].

Die DDG und DGIM (blau unterlegt) empfehlen hingegen bei einer bestehenden Metformin-Unverträglichkeit direkt die DPP-4-Inhibitoren, aber auch Verzögerungsinsulin, SGLT2-Inhibitoren und Sulfonylharnstoffe oder Glinide. Das im Therapiealgorithmus stufenweise Vorgehen bezieht sich nach der NVL auf den Zeitpunkt der klinischen Diagnose eines Typ-2-Diabetes im Stadium einer relativen Stoffwechseldekompensation.

Die Empfehlungen der DDG und DGIM stützen sich unter anderem auf die kritische Analyse der UKPDS [28]. Diese hat ergeben, dass die Evidenz bezüglich positiver Effekte auf klinische Endpunkte nicht in jedem Fall überzeugend ist [8]. Viele retrospektive Analysen zu Sulfonylharnstoffen mit und ohne Metformin zeigen signifikante Steigerungen kardiovaskulärer Komplikationen und der Mortalität. Zudem sind die typischen Nebenwirkungen der Sulfonylharnstoffe wie Gewichtszunahme und schwere Hypoglykämien zu beachten. Wenn auch neuere Wirkstoffe, wie zum Beispiel DPP-4-Inhibitoren, bis zum aktuellen Zeitpunkt keine Ergebnisse bezüglich klinischer Endpunkte nachweisen können, zeigen diese jedoch im Vergleich zu den Sulfonylharnstoffen weniger bedenkliche Risikoprofile [8].

Die wichtigsten Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen den Empfehlungen von DDG/ DGIM und DEGAM/ AkdÄ sind in Tabelle 52 zusammengefasst.

	<b>DDG/ DGIM</b>	<b>DEGAM/ AkdÄ</b>
<b>Mittel der 1. Wahl</b>	Metformin	Metformin
<b>Grundsätzliche Empfehlungen</b>	Wirkstoffauswahl in Abhängigkeit von Multimorbidität und Patientenpräferenzen	Substanzen mit positivem Studienbeleg auf Basis von Studien mit klinischen Endpunkten
<b>Wirkstoffempfehlung bei Unverträglichkeit von Metformin</b>	Einsatz anderer Wirkstoffe nach patientenrelevantem Nutzen: Körpergewicht, Hypoglykämiegefahr, metabolische Effekte, Nebenwirkungsprofil und klinische Endpunkte: Für Insulin gut und für SH weniger gut belegt	Wirkstoffe, zu denen klinische Studien mit diabetesrelevanten Endpunkten vorliegen: Humaninsulin und Glibenclamid
<b>Statement zur Wirkstoffgruppe "Sulfonylharnstoffe"</b>	Bei der Gruppe der SH ist davon auszugehen, dass nicht alle WS gleichermaßen nützen; zusätzlich weisen SH ein Nebenwirkungsprofil auf, das häufig den individuellen Therapiezielen widerspricht	Bei der Gruppe der SH ist davon auszugehen, dass nicht alle Wirksubstanzen gleichermaßen nützen. Zu anderen SH als Gliclazid und Glibenclamid gibt es keine positiven Belege aus klinischen Endpunktstudien

**Tabelle 52: Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen den Empfehlungen der DDG/ DGIM und DEGAM/ AkdÄ, aus [8]**

Nachfolgend wird untersucht, ob sich die Empfehlungen der NVL hinsichtlich einer Pharmaka-Monotherapie (Zweite Stufe) im Versorgungsalltag wiederfinden. Zum besseren und direkten Abgleich mit der Leitlinie werden nur die Therapieformen der 289 Typ-2-Diabetiker berücksichtigt, die innerhalb von vier Jahren ohne erkennbare Umstellung in der Apotheke bezogen werden.

#### **Im Medikationsassessment untersuchte Typ-2-Diabetiker mit einer Pharmaka-Monotherapie**

Insgesamt 152 (39,79%) der 382 untersuchten Typ-2-Diabetiker beziehen ausschließlich 1 Antidiabetikum (feste Kombinationspräparate bestehend aus zwei Wirkstoffen ausgeschlossen) innerhalb von vier Jahren. Davon leben 44 (28,95%) Diabetiker im Altenheim-/ Pflegeheim. Die im Versorgungsalltag relevanten Pharmaka-Monotherapien sind in Abbildung 59 dargestellt.

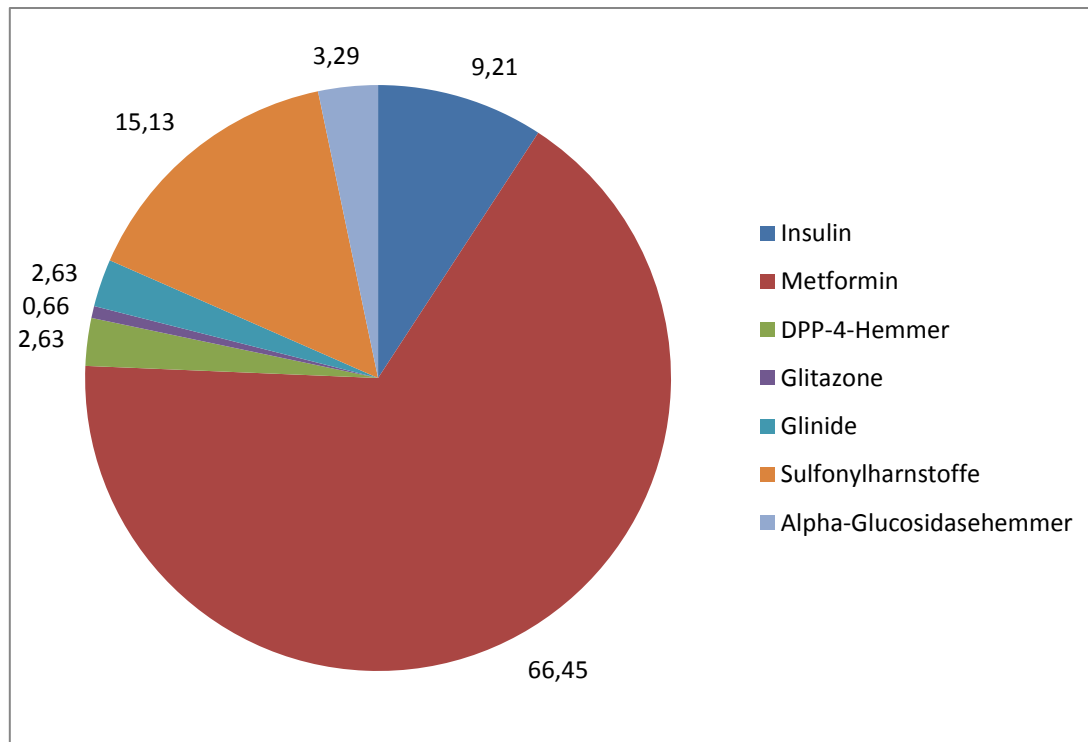


Abbildung 59: Anzahl der Typ-2-Diabetiker mit Pharmaka-Monotherapie [in Prozent] 152 T2D = 100%

Nach Empfehlung der NVL ist Metformin ab der zweiten Stufe Mittel der ersten Wahl bei der Pharmaka-Monotherapie [8]. Diese Empfehlung lässt sich auch im Versorgungsalltag wiederfinden. 101 (66,45%) und damit der größte Teil der 152 mit einer Pharmaka-Monotherapie behandelten Diabetiker werden während des gesamten Beobachtungszeitraums ausschließlich mit Metformin therapiert.

Besteht beim Patienten eine Metformin-Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation, gehen die Expertenmeinungen in Bezug auf eine alternative Monotherapie auseinander. Entsprechend den Empfehlungen der DEGAM/ AkdÄ, mit Humaninsulin oder Glibenclamid zu therapieren, werden insgesamt 3 Patienten nach einer konventionellen (CT) oder supplementären (SIT) Insulintherapie mit Humaninsulin therapiert.

Der Nutzen einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen (Mikroangiopathie, alle diabetesbezogenen Endpunkte, plötzlicher Tod) konnte in der UKPDS lediglich für Glibenclamid nachgewiesen werden [8], [28]. Für Gliclazide zeigte sich eine verminderte Inzidenz einer Nephropathie in der ADVANCE Studie [54]. Für alle anderen Sulfonylharnstoffe (zum Beispiel Glimepirid, Gliquidon) liegen keine Wirksamkeitsbelege zur Reduktion klinischer Endpunkte vor. Zudem erscheinen Sulfonylharnstoffe für die Therapie übergewichtiger Menschen mit Typ-2-Diabetes als Langzeitmonotherapie weniger geeignet [8]. Mit Glibenclamid und damit nach Empfehlungen der DEGAM/ AkdÄ werden lediglich 7 (30,43%) der 23 Typ-2-Diabetiker, die über vier Jahre ausschließlich Sulfonylharnstoffe in der Apotheke beziehen, therapiert. Bei insgesamt 16 (69,57%) Patienten sind im Assessment Einkäufe von Sulfonylharnstoffen wie Glimepirid und Gliquidon, für die es keinen Nutznachweis gibt, nachzuvollziehen.



Die Therapieempfehlungen von DDG und DGIM sind ganz bewusst keiner hierarchischen Struktur angepasst [8]. Bei Metformin-Unverträglichkeit sollte sowohl dem Patienten selbst, als auch dem Therapeuten eine individuelle Entscheidung bei der Wirkstoffauswahl möglich sein. Jedes Antidiabetikum hat Vor- und Nachteile und sollte deshalb grundsätzlich in Abhängigkeit von Alter, und Komorbidität sowie nach individuellen Präferenzen ausgewählt werden. Wie Abbildung 58 zeigt, empfiehlt die DDG/ DGIM alternativ zum Metformin auch eine Insulintherapie. Im Vergleich zur Empfehlung der DEGAM/ AkdÄ jedoch keine CT oder SIT mit Humaninsulin, sondern ein Verzögerungsinsulin. Diese Empfehlung ist bei keinem der untersuchten Patienten mit Monotherapie wiederzufinden. Insgesamt 11 (78,57%) der 14 mit Insulin therapierten Diabetiker beziehen zeitgleich ein Basal- und ein kurzwirksames Insulin und werden demnach sehr wahrscheinlich nach einer intensivierten Insulintherapie (ICT) behandelt, die bei der zweiten Stufe keiner Expertenempfehlung entspricht. An dieser Stelle muss allerdings auf die Limitationen des Medikationsassessments in der Apotheke hingewiesen werden. Da lediglich ein zeitlicher Abschnitt von vier Jahren betrachtet wird, ist nicht ersichtlich, wie die Patienten vor und nach diesem Zeitraum medikamentös therapiert werden.

Die Alpha-Glukosidasehemmer sind sowohl nach DEGAM als auch nach DDG als Monotherapeutika eine Option. Diese Wirkstoffgruppe, mit der vorwiegend noch 5 (3,29%) ältere Patienten mit Diabetes therapiert werden, ist jedoch mit dem Hinweis auf den nicht vorhandenen Nutznachweis gekennzeichnet [8]. Bei der Therapie mit Gliniden findet sich hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien, Gewichtszunahme, Lebensqualität und Therapiezufriedenheit kein gesicherter Vorteil gegenüber Vergleichsmedikamenten. Sie sind deshalb als Langzeittherapie des Typ-2-Diabetes nicht vorteilhaft gegenüber Sulfonylharnstoffen und ihr Einsatz kann derzeit nur in Ausnahmen (zum Beispiel Unverträglichkeit von Vergleichsmedikamenten) empfohlen werden [8]. Dennoch werden 4 Typ-2-Diabetiker mit einem solchen Wirkstoff therapiert und diese Monotherapie ist sogar mit beiden Therapiealgorithmen der NVL vereinbar.

Eine Monotherapie mit einem neueren inkretinbasierten Wirkstoff (DPP-4-Inhibitoren) ist im Assessment bei ebenfalls nur 4 (2,63%) Diabetikern zu erkennen. Sitagliptin und Vildagliptin sind bei Unverträglichkeit von Metformin auch als Monotherapie und in Ergänzung zu einer bestehenden, aber unzureichenden Insulintherapie zugelassen [8]. Diese Monotherapie findet sich in beiden Therapiealgorithmen wieder, kann jedoch mehr der Empfehlung der DDG und DGIM zugeordnet werden, da die DEGAM und AkdÄ auch bei diesen Wirkstoffen auf den fehlenden Nutznachweis in klinischen Endpunktstudien hinweisen [8].

Insgesamt 41 (26,97%) der 152 Patienten mit einer Monotherapie sind jedenfalls aufgrund ihrer medikamentösen Therapie einem erhöhten Hypoglykämierisiko ausgesetzt und dementsprechend nicht optimal medikamentös versorgt. Eine eindeutige Zuordnung der Monotherapien erweist sich allerdings als schwierig, da die meisten Pharmakotherapien beiden Therapiealgorithmen entsprechen.

### Dritte Stufe: Insulin allein oder Pharmaka-Zweifachkombination

Aus metabolischen Gründen oder im Hinblick auf Nebenwirkungen der einzelnen Substanzen kann eine niedriger dosierte Zweifachkombination bei vielen Patienten notwendig bzw. von Vorteil sein. Für die Auswahl der Kombinationen gibt es wenig Evidenz. Hier spielen Patientenpräferenzen, individuelle Therapieziele, Einfachheit der Behandlung sowie eventuelle Kontraindikationen eine wichtige Rolle. Sollte die Anzahl oraler Antidiabetika zu komplex werden, können injizierbare blutglukosesenkende Prinzipien sinnvoll sein [8].

Auf der dritten Stufe empfiehlt die DEGAM/ AkdÄ Insulin allein oder drei unterschiedliche Zweifachkombinationen, jeweils mit Metformin. Die DDG/ DGIM empfiehlt unterschiedliche Zweifachkombinationen, Insulin allerdings nur in Kombination mit einem oralen Antidiabetikum aus der zweiten Stufe (siehe Abbildung 60).

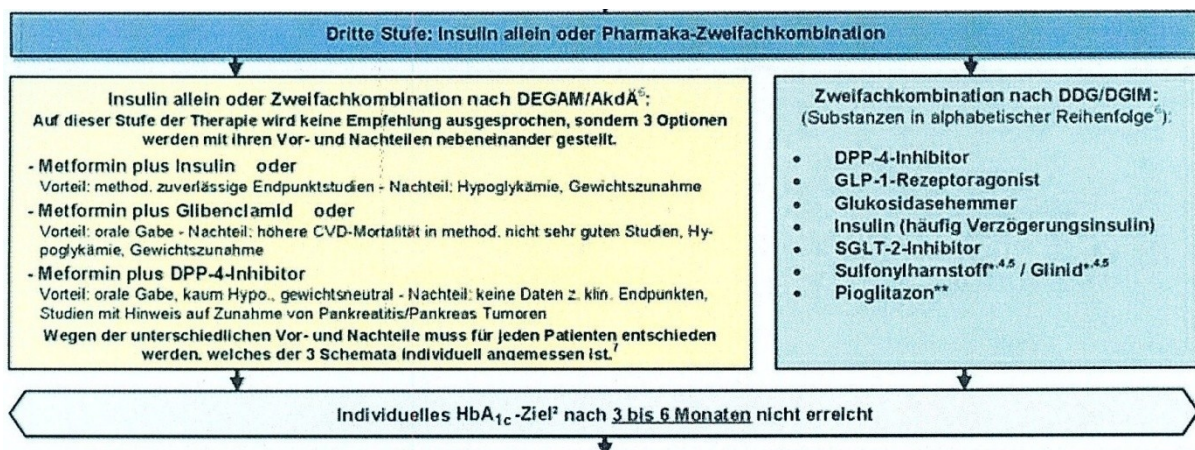


Abbildung 60: Die dritte Stufe der Therapie des Typ-2-Diabetes, aus [8]

Feste Wirkstoffkombinationen bestehend aus Metformin plus DPP-4-Inhibitor wie beispielsweise Eucreas® entsprechen der dritten Stufe und sind sowohl nach DEGAM als auch nach DDG eine Option. Die Kombination aus Metformin und Glitazon wird nur von der DDG als eine Option dargestellt. Welche Kombinationstherapien im Versorgungsalltag relevant sind, wird nachfolgend dargestellt.

### Im Medikationsassessment untersuchte Typ-2-Diabetiker mit einer Pharmaka-Kombinationstherapie

Von den 382 untersuchten Typ-2-Diabetikern werden 118 (30,89%) Patienten zeitgleich mit zwei Antidiabetika therapiert. Dazu zählen auch feste Wirkstoffkombinationen bestehend aus Metformin plus DPP-4-Inhibitor und Metformin plus Glitazon (siehe Tabelle 53, Seite 151).

Pharmaka-Zweifachkombinationen	Anzahl Typ-2-Diabetiker
Metformin + Insulin	36
Insulin + Sulfonylharnstoff	1
Insulin + Glinid	1
Metformin + Glinid	4
Metformin + Sulfonylharnstoff	24
Sulfonylharnstoff + anderes OAD	2
Metformin + DPP-4-Inhibitor	35
Metformin + GLP-1-Analogon	1
Glitazon + anderes OAD	8
Andere Zweifachkombinationen	4

**Tabelle 53: Anzahl Typ-2-Diabetiker mit einer Pharmaka-Zweifachkombination ohne Therapieumstellung**

Die im Versorgungsalltag eingesetzten Pharmaka-Zweifachkombinationen lassen sich auf irgendeine Weise alle in der Leitlinie wiederfinden. Häufig eingesetzt sind insbesondere die Kombinationen bestehend aus Metformin plus Insulin, Metformin plus Sulfonylharnstoff und Metformin plus DPP-4-Inhibitor. Die eindeutige Zuordnung eines Therapiealgorithmus ist in diesem Fall allerdings nicht möglich, da diese Kombinationen sowohl mit den Empfehlungen von DEGAM und AkdÄ als auch mit den Empfehlungen von DDG und DGIM vereinbar sind.

Eine Metformintherapie kann nach den Empfehlungen beider Therapiealgorithmen mit Insulin durchgeführt werden. Diese Kombination führt zu einer geringeren Gewichtszunahme als eine Insulinmonotherapie und ist daher insbesondere für übergewichtige Menschen mit Diabetes gut geeignet. Zudem sinkt unter einer solchen Kombinationstherapie auch der Insulinbedarf um ca. 30% [8]. Insgesamt 36 (30,51%) der 118 Diabetiker dieser Gruppe werden mit dieser Kombinationstherapie über den gesamten Beobachtungszeitraum therapiert.

Wie die Ergebnisse einer Substudie der UKPDS gezeigt haben, kann die Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoffen möglicherweise die kardiovaskuläre Mortalität erhöhen [135]. Allerdings kann man – zumindest in Bezug auf die negativen Effekte – nicht wirklich von gesicherten Befunden ausgehen. Nach der aktuellen Datenlage kann jedoch auch nicht ausgeschlossen werden, dass diese Kombination das kardiovaskuläre Risiko erhöht [8].

Aus diesem Grund sollte diese Kombination nur dann verabreicht werden, wenn äquivalent wirksame Alternativen nicht eingesetzt werden können und wenn der Patient über das mögliche Risiko und alternative Therapiemöglichkeiten ausreichend aufgeklärt wurde [8]. Im Versorgungsalltag findet man diese Kombination bei 24 (20,34%) der 118 Typ-2-Diabetiker, die dauerhaft mit einer Zweifachkombination therapiert werden. Diese Kombination entspricht der dritten Stufe nach Empfehlungen der DEGAM/ AkdÄ, nur in Ausnahmefällen dem DDG/ DGIM Algorithmus.

Die Kombination bestehend aus Metformin und einem DPP-4-Inhibitor, die hinsichtlich Hypoglykämierisiko und Gewichtszunahme deutliche Vorteile gegenüber den Sulfonylharnstoffen hat, kommt bei 35 (29,66%) Diabetikern dauerhaft über vier Jahre zum Einsatz. Dauerhaft mit Metformin und einem GLP-1-Analogen wird jedoch nur ein Patient therapiert, obwohl der Einsatz dieser Kombinationstherapie eine gute Möglichkeit darstellt, wenn mit oralen Antidiabetika oder auch mit einer Basalinsulintherapie keine ausreichende Plasmaglukosesenkung erreicht werden kann und zudem eine vorliegende Adipositas oder eine ausgeprägte Hypoglykämieeigung unter Insulingabe die Behandlung erschweren [8].

#### Vierte Stufe: Intensivierte(re) Insulin- und Kombinationstherapieformen

Eine Insulintherapie ist in jeder Stufe, zumindest initial, angezeigt, wenn das HbA1c hoch ist und eine rasche Stoffwechselverbesserung angestrebt werden soll. Nicht selten kann dann auf Insulin wieder verzichtet werden, sobald eine Stoffwechselkompensation erreicht ist [8]. Aufgrund der Heterogenität des Typ-2-Diabetes und der individuellen Therapieziele ist in jeder Stufe der Behandlung Flexibilität notwendig. Welche Form der Insulintherapie gewählt wird, richtet sich in erster Linie nach den Wünschen und Bedürfnissen des Patienten sowie nach den Plasmaglukoseprofilen im Alltag [8]. Welche Therapieformen auf der vierten Stufe von den Experten empfohlen werden, ist in Abbildung 61 dargestellt.

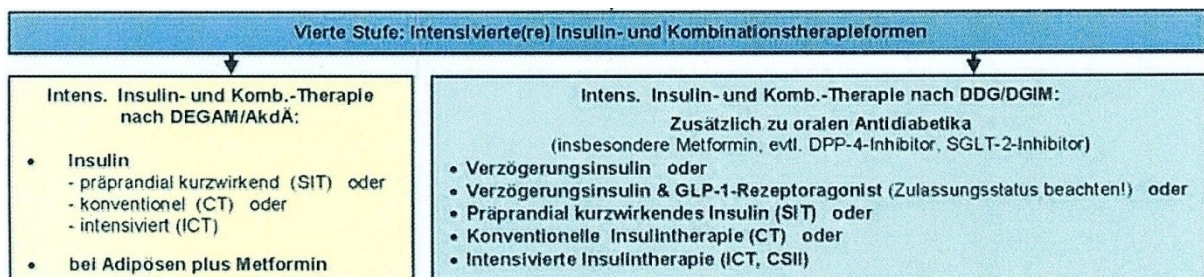


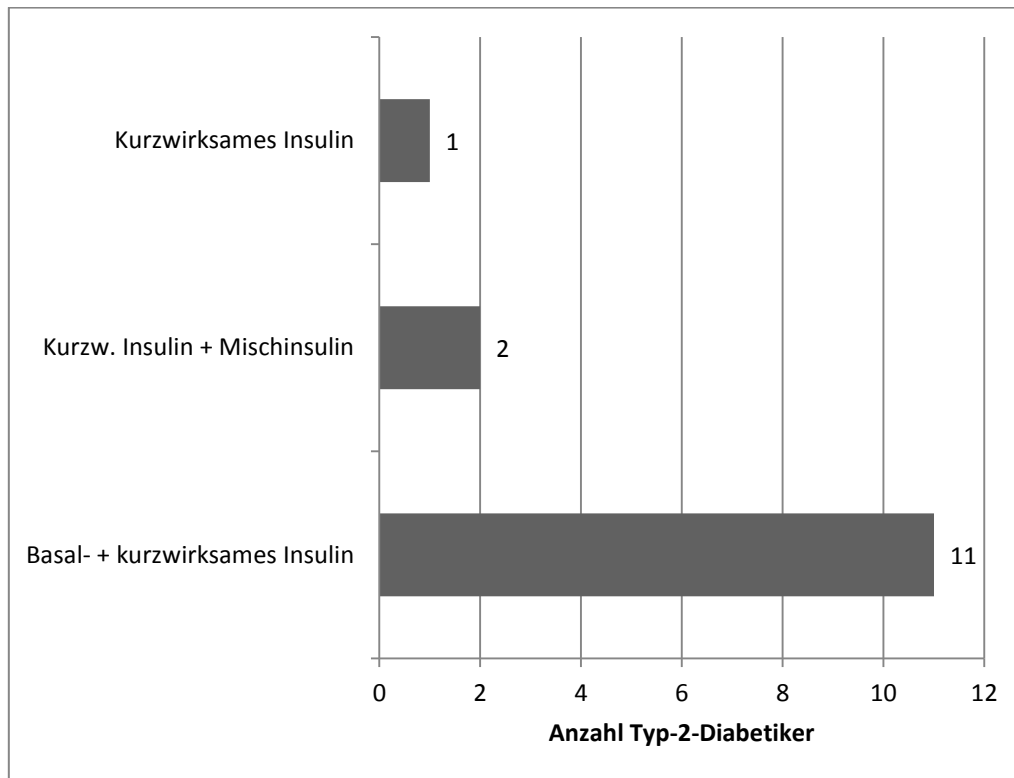
Abbildung 61: Die vierte Stufe der Therapie des Typ-2-Diabetes, aus [8]

Sowohl die DEGAM und AkdÄ als auch die DDG und DGIM empfehlen auf der vierten Stufe der medikamentösen Therapie des Typ-2-Diabetes entweder Kombinationstherapien mit Insulin oder eine reine Insulintherapie. Nach Empfehlungen der DEGAM/ AkdÄ sollten ab Stufe 4 bevorzugt Insulintherapien zum Einsatz kommen, da es für Insuline evidenzbasierte Nutzennachweise gibt.

Die Kombination eines oralen Antidiabetikums (vorzugsweise Metformin) mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten/ SGLT2-Inhibitor empfiehlt die DDG/ DGIM vorzugsweise bei Patienten mit erheblichen Gewichtsproblemen, Neigung zu Hypoglykämien und Komorbiditäten (klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen), die den Einsatz von z.B. Sulfonylharnstoffen eher verbieten [8].

### Im Medikationsassessment untersuchte Typ-2-Diabetiker mit intensiviert(er)en Insulin- und Kombinationstherapieformen

Welche Therapieformen im Versorgungsalltag der vierten Stufe der Leitlinie entsprechen bzw. den unterschiedlichen Empfehlungen der Experten zuzuordnen sind, wird nachfolgend dargestellt. Insgesamt 14 Typ-2-Diabetiker werden nach den in der Abbildung 62 dargestellten Schemata über den gesamten Beobachtungszeitraum mit Insulin therapiert.



**Abbildung 62: Anzahl Typ-2-Diabetiker mit reiner Insulintherapie**

Wie von der DDG/ DGIM ausdrücklich in der Leitlinie erwähnt, kann eine Insulintherapie auf jeder Stufe der medikamentösen Therapie indiziert sein [8].

Das Assessment zeigt, dass insgesamt 14 Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum ausschließlich mit Insulin therapiert werden. Der größte Teil davon (78,57%) erhält, den Bezügen in der Apotheke nach, sehr wahrscheinlich eine intensivierte Insulintherapie (ICT), bestehend aus Basal- und einem kurzwirksamen Insulin. Limitationen beim Medikationsassessment in der Apotheke gibt es allerdings dahingehend, dass lediglich ein zeitlicher Abschnitt dargestellt wird und daraus nicht zu erkennen ist, wie die Diabetiker vor 2009 medikamentös therapiert wurden.

Zudem gibt es in der Apotheke auch Typ-2-Diabetiker, bei welchen im Assessment mehrfach oder keine eindeutigen Therapieumstellungen zu erkennen sind. Diese werden aufgrund des zu hohen Komplexitätsgrades in dieser Arbeit nicht auf Leitlinienkonformität überprüft.

### Dreifachkombinationen

Bei insgesamt 19 Patienten ist eine Dreifachkombination anhand der Einkäufe in der Apotheke zu erkennen. Diese Kombinationstherapien sind eindeutig den Empfehlungen der DDG und DGIM zuzuordnen, da nach DEGAM und AkdÄ selbst eine Pharmaka-Zweifachkombination nur in Ausnahmefällen zum Einsatz kommen sollte [8]. Welche Pharmaka-Dreifachkombinationen im Alltag relevant sind, ist in Tabelle 54 dargestellt.

Auch wenn zur Dreifachkombination mit oralen Antidiabetika keine Studien vorliegen und die Therapieadhärenz durch mögliche steigende unerwünschte Arzneimittelinteraktionen eingeschränkt sein kann, kann eine Triple-Therapie für manche Patienten von Vorteil sein, um das individuelle Therapieziel zu erreichen. Es sollte jedoch stets darauf geachtet werden, dass es zu keiner Gewichtszunahme und keinem erhöhten Hypoglykämierisiko kommt.

Dreifachkombinationen	Anzahl Typ-2-Diabetiker
Insulin + Metformin + DPP-4-Hemmer	5
Insulin + Metformin + SH	1
Insulin + Metformin + Glinid	1
Metformin + DPP-4-Hemmer + Glinid	2
Metformin + SH + anderes OAD	5
Insulin + Metformin + GLP-1-Analogon	1
Metformin + SH + GLP-1-Analogon	1
Metformin + DPP-4-Hemmer + GLP-1-Analogon	1
Metformin + DPP-4-Hemmer + Alpha-Glucosidaehemmer	2

**Tabelle 54: Anzahl Typ-2-Diabetiker mit Pharmaka-Dreifachkombination**

Bei Nichtansprechen einer Therapie (sogenannter Non-Response) ist immer die Therapietreue mit dem Patienten zu besprechen, bevor eine Eskalation der laufenden Behandlung erfolgt. Der Beginn einer Insulintherapie ist bei akzeptabler Therapieadhärenz dann sicherlich indiziert [8]. Eine Insulintherapie geht jedoch meistens auch mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko und einer potenziellen Gewichtszunahme einher. So sind 16 (84,21%) der 19 Patienten mit einer Dreifachkombination aufgrund ihrer medikamentösen Therapie mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen sowie Gliniden mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko behaftet. Bei zwei Patienten findet man sogar die Kombination von Metformin, Insulin und einem insulinotropen Antidiabetikum.

Und obwohl diese Kombinationen mit einem extrem hohen Hypoglykämierisiko verbunden sind, sind sie theoretisch leitlinienkonform.

## Fazit

Es gibt keine einheitlich definierte Vorgehensweise bei der Auswahl des Wirkstoffes und der Therapieform beim Typ-2-Diabetes. Stattdessen lässt die NVL eine Fülle von unterschiedlichen Therapieoptionen zu, was die Überprüfung der Möglichkeit, leitlinienkonforme Therapien zu identifizieren, und letztendlich die Beurteilung der Versorgungssituation deutlich erschwert, in den meisten Fällen sogar unmöglich macht. Die Heterogenität des Typ-2-Diabetes spiegelt sich wieder in der unbeschreiblichen Flexibilität der Leitlinie. So vorteilhaft diese Flexibilität bei der Therapieentscheidung auch sein kann, so könnte sie gleichzeitig allerdings auch zum Problem werden. In dieser aktuellen Form gibt die Leitlinie nämlich keine geeignete Vorgehensweise vor, sondern bietet dem Anwender eine unübersichtliche Fülle möglicher Therapieoptionen und -Kombinationen, die zu einer großen Verwirrung und Unsicherheit beim verordnenden Arzt und damit zu unbefriedigenden Therapieergebnissen auf Seiten des Patienten führen könnte.

Die Aufgabe, sich auf Basis wissenschaftlicher Evidenz und aktueller Praxiserfahrungen, auf eine am besten geeignete Vorgehensweise zu einigen, gegensätzliche Standpunkte zu klären und ein Vorgehen der Wahl zu definieren, ist im Fall der NVL "Therapie des Typ-2-Diabetes" den Experten ganz offensichtlich nicht gelungen. Die eindeutige Einteilung in leitlinienkonforme und nicht leitlinienkonforme Therapien erweist sich als schwierig bis unmöglich, da jede Therapieform oder Pharmaka-Kombination in irgendeiner Form in der Leitlinie wieder zu finden ist. Einzelne Therapieformen lassen sich auch nur schwierig den in der NVL dargestellten Therapie-Stufen zuordnen, da die Stufen nicht klar voneinander abgegrenzt sind. So ist beispielsweise eine Insulintherapie aufgrund der hohen Flexibilität, die die Leitlinie zulässt, mit jeder Therapiestufe der NVL vereinbar. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, wie sich langfristig die Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern verbessern und kardiovaskuläre Folgekomplikationen vermieden werden sollen, wenn sich nicht einmal die Experten darüber einig sind, wie Typ-2-Diabetiker bestenfalls medikamentös therapiert werden sollten?

In Anbetracht der relativ kargen Datenlage, insbesondere auch für geriatrische Patienten, zu bedeutsamen klinischen Endpunkten auch für bereits seit langem eingeführte Antidiabetika und der Bedeutung derartiger Ereignisse für die Einschätzung des klinischen Stellenwertes, wäre eine Bestätigung der vorliegenden Studienergebnisse ebenso wünschenswert wie weitere Vergleichsstudien mit neueren Antidiabetika zu patientenrelevanten Endpunkten [8]. Auch für Kombinationstherapien, insbesondere Triple-Therapien mit oralen Antidiabetika sind Studien mit klinischen Endpunkten wünschenswert.

Die DDG und DGIM weisen in der Leitlinie unter anderem darauf hin, dass die Evidenz der Sulfonylharnstoffe in der Therapie des Typ-2-Diabetes im Wesentlichen auf den Ergebnissen der UKPDS-Studie basiert, diese Studie jedoch eine Reihe methodischer Limitationen hat. Zudem sprechen Argumente wie Gewichtszunahme, Hypoglykämiegefahr, Sekundärversagen bei Langzeitmonotherapie sowie das erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen und Mortalität gegen diese Wirkstoffgruppe.

Auch Experten sind sich einig, dass die Methoden der UKPDS, die lange als Goldstandard diente, heute nicht mehr den aktuellen Standards entspricht und „die Sulfonylharnstoffe mit ihrem Risikoprofil in dieser Form heute gar nicht mehr zugelassen werden würden“ (Zitat Professor Rüdiger Landgraf, Diabetes Forum Stuttgart, 2014). Und trotz aller in der Leitlinie geäußelter Bedenken verordnen Mediziner nach wie vor diese Wirkstoffe und therapieren somit auch noch leitlinienkonform, was den Konflikt für einen Außenstehenden noch weniger nachvollziehbar macht. Im Hinblick auf die neusten Erkenntnisse und den daraus entstandenen Sichtwechsel in der Diabetologie gibt die Leitlinie mit der zwar eingeschränkten, aber dennoch vorhandenen Empfehlung von Sulfonylharnstoffen und Gliniden falsche Impulse.

Grundvoraussetzung für die Verbesserung einer Situation ist das Schaffen einer gleichen Ausgangsbasis aller Beteiligten. Da bisherige Vorgehensweisen nicht dazu geführt haben, die in der St. Vincent Deklaration formulierten Ziele zu erreichen, sollten zur Vermeidung von Folgeschäden Typ-2-Diabetiker zwar individuell, aber grundsätzlich mit dem Ziel, Hypoglykämien zu vermeiden, therapiert werden. Und diesen Ansatz vertritt lediglich die DDG und DGIM in ihren Therapieempfehlungen und -einschränkungen.

#### **4.3.4. Komedikation**

##### **4.3.4.1. Übersicht Koarzneimittelgruppen**

Ein wesentlicher Ansatz zur Optimierung der medikamentösen Versorgungsqualität von Typ-2-Diabetikern ist eine umfassende Medikationsanalyse. Da viele Typ-2-Diabetiker unter Komorbiditäten wie Hypercholesterinämie oder Hypertonie, die ebenfalls medikamentös therapiert werden müssen, leiden, sollten mögliche und praxisrelevante Interaktionen unter den verordneten Wirkstoffen beachtet werden [76]. Der Fokus wird bei der nachfolgenden Untersuchung insbesondere auf die Koarzneimittelgruppen gerichtet, die das durch orale Antidiabetika ausgelöste Hypoglykämierisiko zusätzlich verstärken oder die Hypoglykämiesymptome überdecken können.

Das Medikationsassessment zeigt, dass ein Typ-2-Diabetiker der hier untersuchten Kohorte (n=382 Typ-2-Diabetiker) zusätzlich zur antidiabetischen Medikation im Mittel 7,05 (Minimum: 1 und Maximum: 16) weitere, zu unterschiedlichen Wirkstoffgruppen zählende, verschreibungspflichtige Medikamente dauerhaft einnimmt.

Insgesamt (einschließlich der Antidiabetika) wird ein hier untersuchter Typ-2-Diabetiker somit dauerhaft mit 8,83 (Minimum: 2 und Maximum: 18) zu unterschiedlichen Wirkstoffgruppen zählenden, verschreibungspflichtigen Medikamenten (einschließlich Acetylsalicylsäure 100mg) therapiert. Nicht verschreibungspflichtige Medikamente (OTC-Präparate) werden bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Ausnahme ist die Berücksichtigung von nicht verschreibungspflichtigen Acetylsalicylsäure-haltigen Präparaten, die zur Prophylaxe von Herzinfarkt und Schlaganfall eingesetzt werden. Anhand der Verordnung dieser Präparate kann somit das kardiovaskuläre Risiko eines Diabetikers noch besser eingeschätzt werden. Häufig vorkommende und medikamentös zu behandelnde Komorbiditäten des Typ-2-Diabetes sind insbesondere die arterielle Hypertonie, Adipositas, Hyperlipoproteinämien, Fettlebererkrankungen, Schlafapnoesyndrom und Depression [111].



Die im Assessment am häufigsten vorkommenden Wirkstoffgruppen haben eine Wirkung auf das kardiovaskuläre System (ATC-Code C). Nachfolgend wird dargestellt, welche Koarzneimittelgruppen im Versorgungsalltag relevant sind (siehe Abbildung 63).

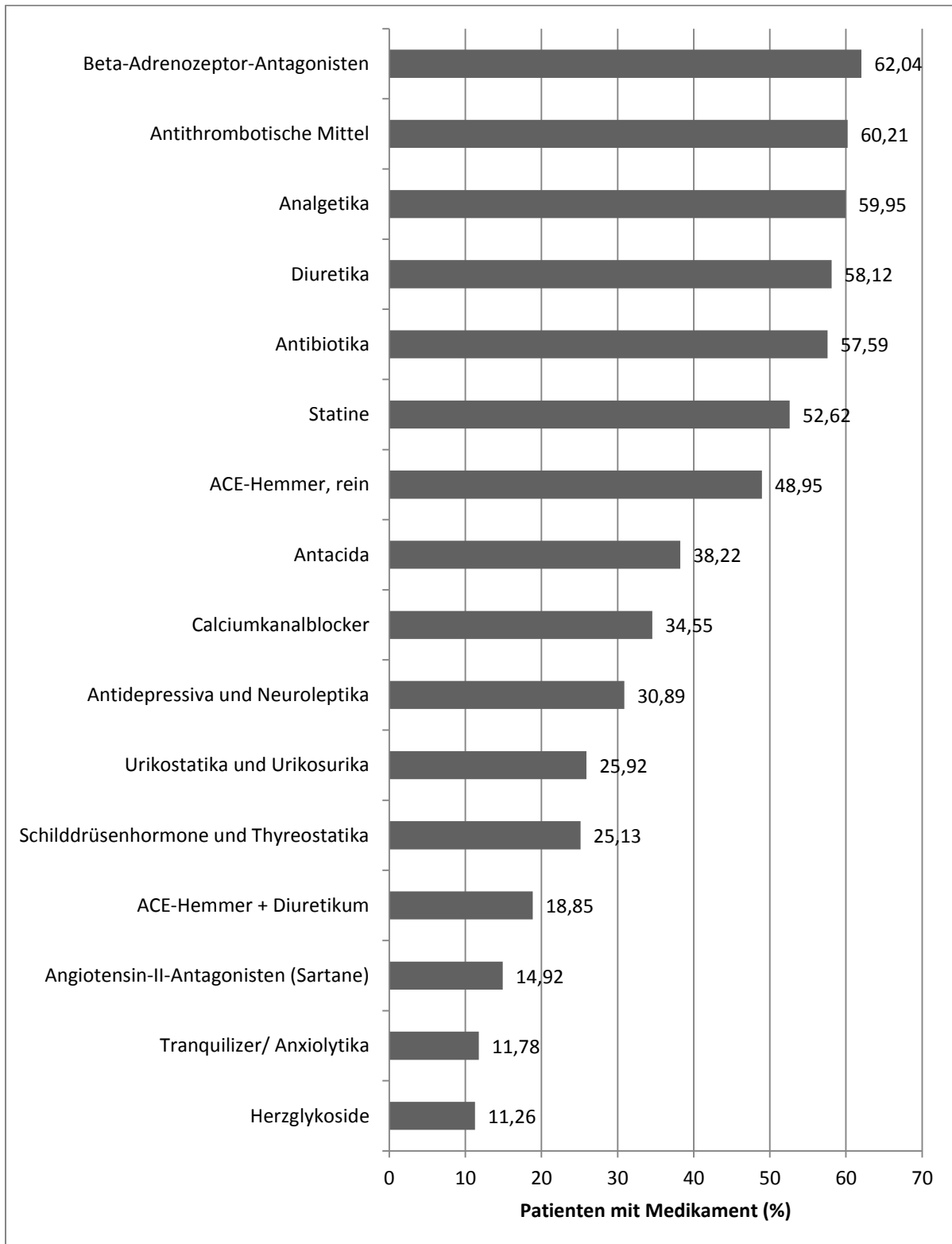


Abbildung 63: Prozentualer Anteil der Typ-2-Diabetiker , differenziert nach Koarzneimittelgruppe

In Abbildung 64 sind die Medikamente dargestellt, die von mehr als 10% der Typ-2-Diabetiker während des vierjährigen Beobachtungszeitraums in der Apotheke bezogen werden. Die meisten Typ-2-Diabetiker (62,04%) bekommen neben der antidiabetisch wirksamen Medikation einen Beta-Adrenozeptor-Antagonisten (nichtselektiv und selektiv) verordnet und sind somit einer erhöhten Gefahr, Hypoglykämien nicht rechtzeitig wahrnehmen zu können, ausgesetzt. Anhand des Medikationsassessments ist es jedoch nicht möglich, auf eindeutige Diagnosen beziehungsweise Komorbiditäten der Typ-2-Diabetiker zu schließen. Der Apotheker kann durch die Verordnungen unterschiedlicher Beta-Adrenozeptor-Antagonisten also lediglich davon ausgehen, dass 62,04% der Typ-2-Diabetiker neben dem Diabetes mit Krankheitsbildern wie koronare Herzkrankheit (KHK), tachykarden Rhythmusstörungen, Herzinsuffizienz oder Hypertonie behaftet sind.

Des Weiteren bekommen 60,21% ein antithrombotisches Mittel wie Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin und Phenprocoumon), Thrombozytenaggregationshemmer (Acetylsalicylsäure 100mg) oder ein Heparin-Präparat dauerhaft verordnet. Auch systemisch wirksame, verschreibungspflichtige Analgetika (einschließlich Antipyretika, Antiphlogistika und systemisch wirksame Opioide) werden von vielen Typ-2-Diabetikern (59,95%) regelmäßig in der Apotheke bezogen.

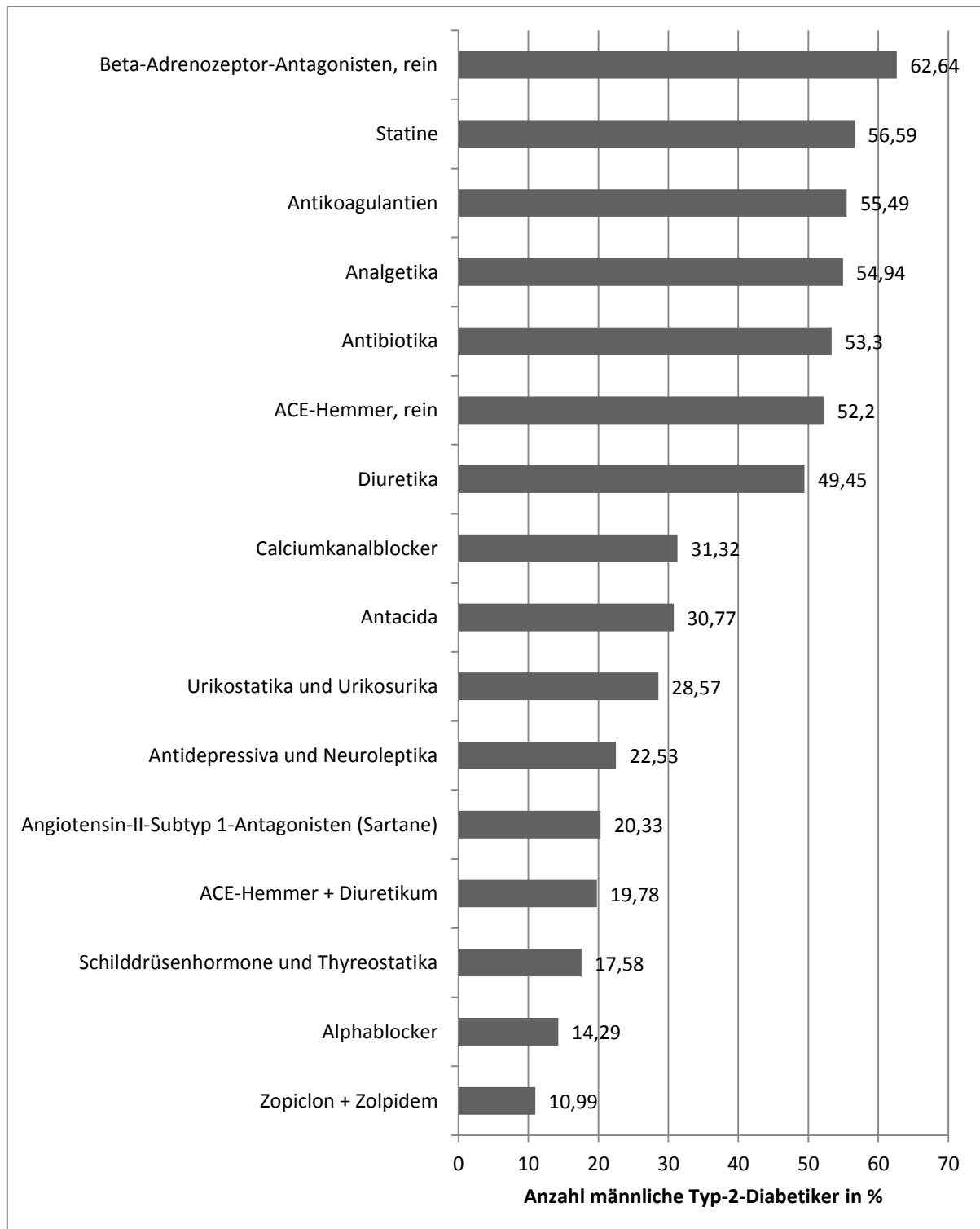
Die Wirkstoffgruppe Antibiotika zur systemischen Anwendung ist zwar in Abbildung 64 erfasst, kann aber nicht wie die anderen Wirkstoffgruppen als Dauermedikation verstanden werden. In der Gruppe mit 57,59% Typ-2-Diabetiker sind also auch Patienten erfasst, die während der vier Jahre (2009-2012) lediglich 1 Mal ein Antibiotikum bezogen haben (siehe Kapitel 4.3.4.5. *Spezielle Koarzneimittelgruppen*).

Nach Angaben des Arzneiverordnungsreports entfielen im Jahr 2012 95 Prozent aller Verordnungen auf die verordnungshäufigsten Arzneimittelgruppen wie ACE-Hemmer, gefolgt von Antiphlogistika/Antirheumatika, Antibiotika, Beta-Adrenozeptor-Antagonisten und Analgetika [136].

#### **4.3.4.2. Koarzneimittelgruppen differenziert nach Geschlecht**

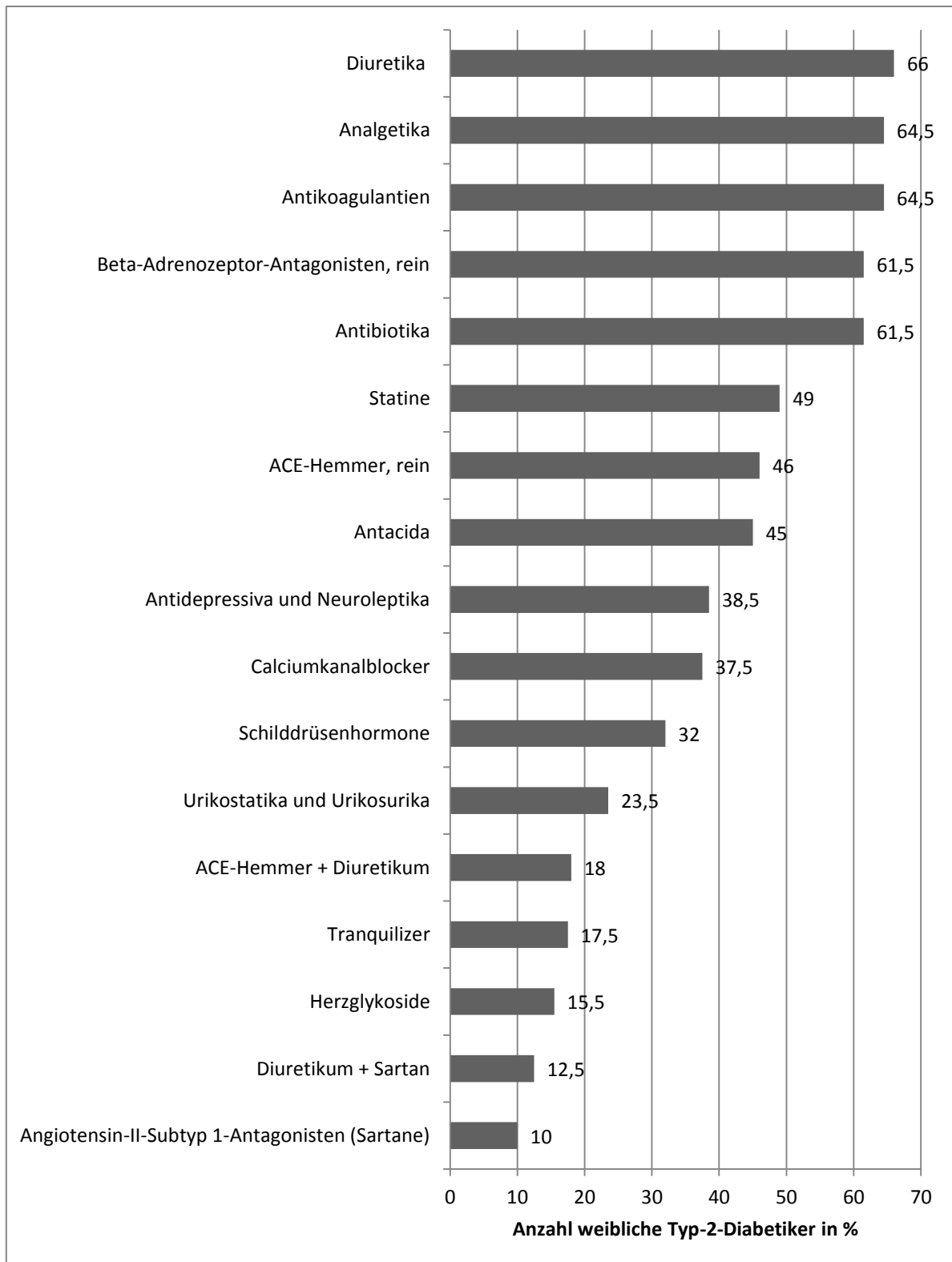
Nachfolgend wird untersucht, ob es geschlechterspezifische Unterschiede bei der Verordnung von Koarzneimitteln bei Typ-2-Diabetikern gibt.

In Abbildung 64, Seite 159 sind die für die 182 männlichen Typ-2-Diabetiker verordneten Koarzneimittel dargestellt. Die meisten (62,64%) männlichen Diabetiker kaufen dauerhaft einen Beta-Adrenozeptor-Antagonisten (selektiv und nicht selektiv), 56,59% bekommen regelmäßig ein Statin und 55,49% ein Antikoagulans (einschließlich ASS 100mg) innerhalb des vierjährigen Beobachtungszeitraums verordnet.



**Abbildung 64: Prozentualer Anteil der 182 männlichen Typ-2-Diabetiker mit Koarzneimitteln**

Bei den 200 untersuchten weiblichen Diabetikern sind die Beta-Adrenozeptor-Antagonisten nicht die am häufigsten zusätzlich verordnete Wirkstoffgruppe. Die meisten (66%) weiblichen Diabetiker werden zusätzlich mit einem Diuretikum therapiert. 64,5% kaufen regelmäßig ein verschreibungspflichtiges Analgetikum in der Apotheke und genauso viele auch ein Antithrombotisches Mittel (siehe Abbildung 65, Seite 160).



**Abbildung 65: Prozentualer Anteil der 200 weiblichen Typ-2-Diabetiker mit Koarzneimitteln**

Weibliche Typ-2-Diabetiker (32%) lösen häufiger Rezepte über Schilddrüsenhormone und Thyreostatika ein als Männer (17,58%). Hormone haben Einfluss auf den Stoffwechsel und können dadurch auch den Blutzuckerspiegel verändern. Bei gleichzeitiger Insulintherapie kann eine Dosisanpassung notwendig sein.

#### 4.3.4.3. Koarzneimittelgruppen differenziert nach Alter

Unter besonderer Berücksichtigung Hypoglykämie verstärkender bzw. die Hypoglykämiesymptome überdeckender Komedikation, werden nachfolgend die verordneten Koarzneimittelgruppen differenziert nach Altersgruppen dargestellt.

Ziel dieser Untersuchung ist zu überprüfen, ob insbesondere die jüngeren (< 65 Jahre) Typ-2-Diabetiker zusätzlich durch die Komedikation einem erhöhten Hypoglykämierisiko ausgesetzt sind (siehe Tabelle 55).

Koarzneimittelgruppen mit erhöhtem Hypoglykämierisiko	< 55 (n=20)	55-64 (n=57)	65-74 (n=76)	≥ 75 (n=118)	T2D im AH (n=81)
Beta-Adrenozeptor-Antagonisten	40% (n=8)	45,6% (n=26)	63% (n=48)	76% (n=90)	62% (n=50)
ACE-Hemmer + Komb.präparate	50% (n=10)	60% (n=34)	75% (n=57)	77% (n=91)	63% (n=51)
Schilddrüsenhormone	25% (n=5)	33% (n=19)	24% (n=18)	25% (n=29)	25% (n=20)
Fibrate	0	7% (n=4)	1,3% (n=1)	1,7% (n=2)	2,5% (n=2)
Salicylate (2-3g/ d)	0	0	0	0	0

**Tabelle 55: Prozentualer Anteil der Typ-2-Diabetiker mit Koarzneimittel mit erhöhtem Hypoglykämierisiko, differenziert nach Alter in Jahren**

Durch die Therapie mit einem Beta-Adrenozeptor-Antagonisten sind insgesamt 44,16% der Typ-2-Diabetiker, die jünger sind als 65 Jahre, mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten unentdeckter Hypoglykämien behaftet. Auch wenn die meisten Patienten einen  $\beta$ 1-selektiven Betablocker verordnet bekommen und die Anwendung ohne Folgen bleiben kann, ist dennoch Vorsicht geboten. Werden kardioselektive oder nicht kardioselektive Betablocker in Kombination mit insulinotropen Antidiabetika oder Insulinen eingesetzt, sollten Patienten in jedem Fall auf die mögliche Veränderung der Hypoglykämie-Warnsymptome hingewiesen werden [76]. Über die Hälfte (57,14%) der unter 65-Jährigen bezieht ACE-Hemmer in der Apotheke. Auch hier sollte der Apotheker, insbesondere bei Beginn einer gleichzeitigen Therapie mit Antidiabetika, den Patienten auf ein potenziell erhöhtes Hypoglykämierisiko aufmerksam machen.

Im Vergleich zu den älteren Patienten werden jüngere Typ-2-Diabetiker häufiger mit Schilddrüsenhormonen therapiert (24,36% zu 31,17%). Da Schilddrüsenhormone Einfluss auf den Stoffwechsel haben, sollte bei diesen Patienten ggf. eine Dosisanpassung des Antidiabetikums erfolgen.

Mit einem Fibrat werden nur 4 (5,19%) jüngere Patienten behandelt. Besteht bei diesen Patienten bereits eine antidiabetische Therapie mit einem Sulfonylharnstoff, kann das Hypoglykämierisiko durch das Fibrat erhöht werden und der Patient sollte über die potenzielle Gefahr informiert sein.

#### 4.3.4.4. Vergleich der Komedikation Altenheim/ Nicht-Altenheim

Nachfolgend wird untersucht, ob es hinsichtlich verordneter Koarzneimittel Unterschiede zwischen den 298 im häuslichen Wohnumfeld und den 84 Typ-2-Diabetikern im Alten-/ Pflegeheim lebend, gibt. In Abbildung 66 ist die prozentuale Häufigkeit weiterer für die 84 Alten-/ Pflegeheimbewohner mit Diabetes verordneter Koarzneimittel dargestellt.

Die meisten (76,19%) Altenheimbewohner mit Diabetes werden zusätzlich mit einem Diuretikum, 73,81% werden mit einem antithrombotischen Mittel und 70,24% der 84 Diabetiker werden dauerhaft mit einem Analgetikum therapiert.

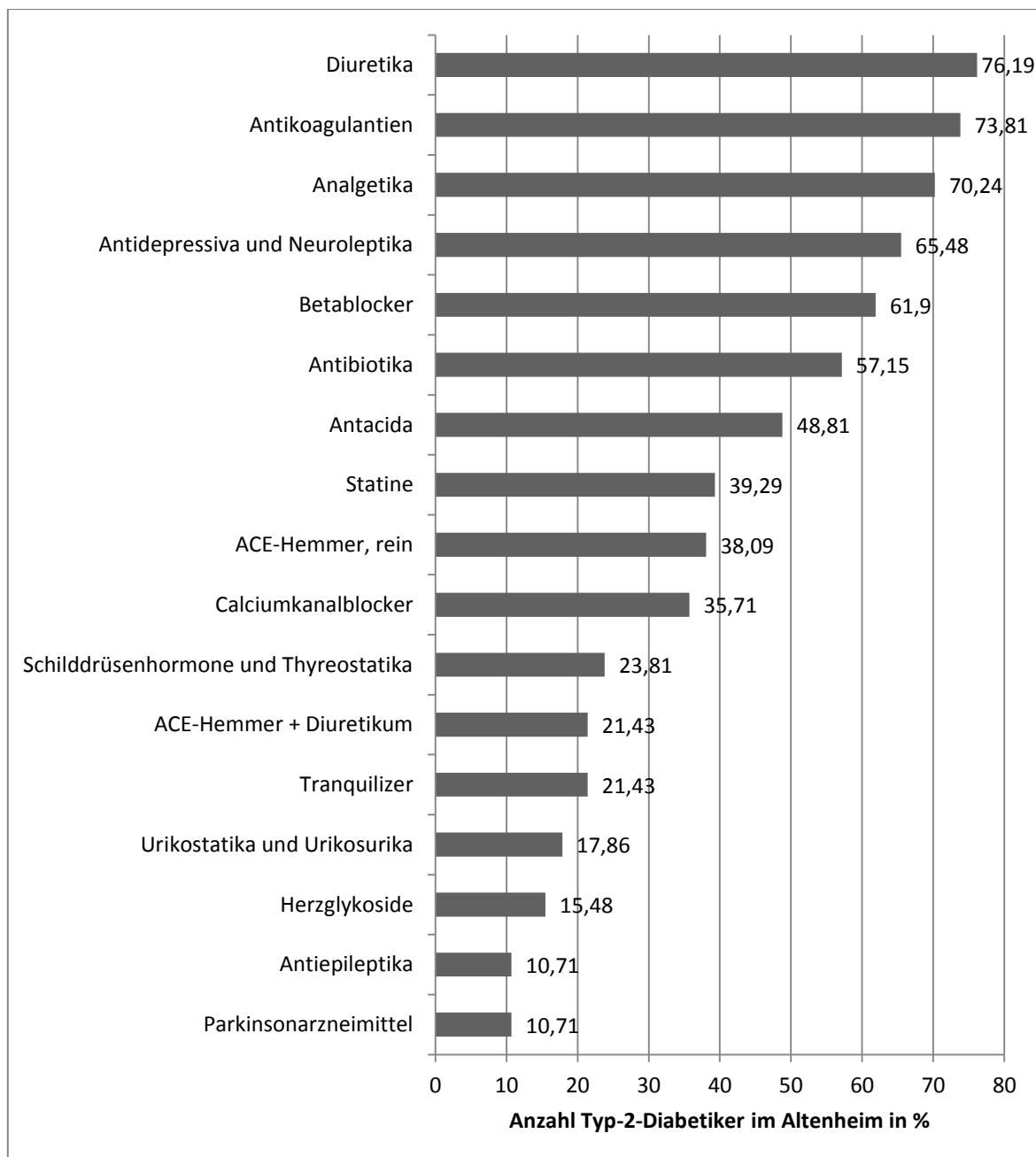


Abbildung 66: Koarzneimittelgruppen von Typ-2-Diabetikern im Altenheim (Gruppe 1)

Auffällig ist der hohe Anteil von Antidepressiva und Neuroleptika. Insgesamt 65,48% der Typ-2-Diabetiker, die im Alten-/ Pflegeheim leben, werden mit einem Wirkstoff dieser Wirkstoffgruppen therapiert. Bei den 298 Diabetikern, die im häuslichen Wohnumfeld leben, sind es dagegen nur 21,14% der Patienten, die regelmäßig ein Antidepressivum oder Neuroleptikum in der Apotheke beziehen (siehe Abbildung 67).

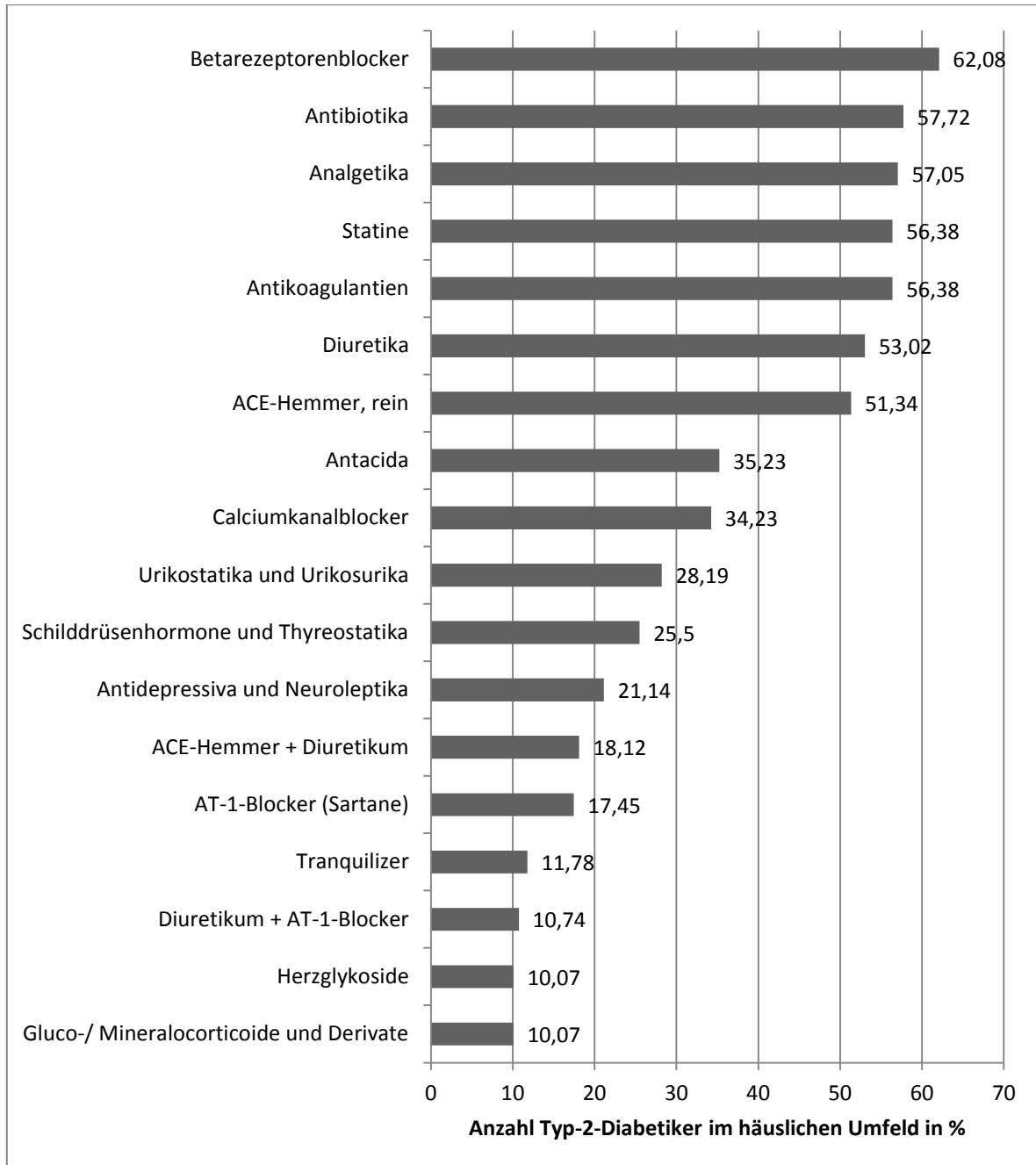


Abbildung 67: Koarzneimittelgruppen von Typ-2-Diabetikern im häuslichen Umfeld (Gruppe 2)

Betablocker spielen in beiden Gruppen mit jeweils über 60% eine wichtige Rolle als Koarzneimittel. ACE-Hemmer werden mit knapp über 50% mehr von Typ-2-Diabetikern, die im häuslichen Umfeld leben, in der Apotheke bezogen. Annähernd gleich viele Diabetiker beider Gruppen werden mit Schilddrüsenhormonen (Gruppe 1: 23,81% und Gruppe 2: 25,5%) behandelt.

#### 4.3.4.5. Spezielle Koarzneimittelgruppen

Neben den das kardiovaskuläre System beeinflussenden Wirkstoffgruppen (ATC-Code C) werden auch auffällig viele Antibiotika zur systemischen Anwendung (57,59% der Typ-2-Diabetiker) und Analgetika (59,95% der Typ-2-Diabetiker) verordnet. Sowohl aufgrund der häufigen Verordnungen bei dem hier untersuchten Diabetikerkollektiv als auch aufgrund pharmakodynamischer Interaktionen mit manchen Antidiabetika, sind diese beiden Wirkstoffgruppen von besonderer Bedeutung.

#### Antibiotika zur systemischen Anwendung (ATC-Code J01)

Die Wirkstoffgruppe „Antibiotika zur systemischen Anwendung“ wird zu den relevanten und speziellen Koarzneimittelgruppen gezählt, da Antibiotika generell zu den häufigsten Arzneimittelverordnungen in Deutschland gehören [137], Infektionen und Entzündungen bei Menschen mit Diabetes besonders häufig auftreten und manche Antibiotika (Chinolone, Tetracycline und Sulfonamide) zudem aufgrund ihrer pharmakodynamischer Interaktionen mit Antidiabetika zu Problemen führen können.

Insgesamt 220 (57,59%) der 382 untersuchten Typ-2-Diabetiker haben in vier Jahren mindestens 1 Antibiotikum zur systemischen Anwendung in der Apotheke bezogen. Bei der Auswertung wird die Anzahl bezogener Packungen, nicht die Anzahl unterschiedlicher Wirkstoffe berücksichtigt.

In Tabelle 56 ist dargestellt, wie viele Antibiotika pro Patient innerhalb von vier Jahren bezogen werden. Der größte Anteil (32,73%) der 220 Typ-2-Diabetiker mit Antibiotikum hat innerhalb von vier Jahren nur 1 Antibiotikum in der Apotheke bezogen.

	<b>1</b> <b>Antibiotikum</b>	<b>2</b> <b>Antibiotika</b>	<b>3</b> <b>Antibiotika</b>	<b>4</b> <b>Antibiotika</b>	<b>≥ 5</b> <b>Antibiotika</b>
<b>Anzahl Männer gesamt (n=97)</b>	32 (32,99%)	20 (20,62%)	20 (20,62%)	12 (12,37%)	13 (13,40%)
Anzahl Männer „ambulant“ (n=87)	29	15	20	11	12
Anzahl Männer „stationär“ (n=10)	3	5	0	1	1
<b>Anzahl Frauen gesamt (n=123)</b>	40 (32,52%)	28 (22,76%)	14 (11,38%)	18 (14,63%)	23 (18,70%)
Anzahl Frauen „ambulant“ (n=85)	32	16	9	15	13
Anzahl Frauen „stationär“ (n=38)	8	12	5	3	10
<b>Total (n=220)</b>	72 (32,73%)	48 (21,82%)	34 (15,45%)	30 (13,64%)	36 (16,36%)

Tabelle 56: Anzahl Typ-2-Diabetiker mit Antibiotikum



Von besonderer Relevanz sind jedoch die Patienten, die regelmäßiger, d.h. mindestens 5 Packungen Antibiotika in vier Jahren in der Apotheke beziehen. Das sind von den insgesamt 382 untersuchten Diabetikern 9,42% (n=36). Davon leben 25 Patienten im häuslichen Umfeld und 11 im Alten-/Pflegeheim.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass mehr Frauen (61,5%) als Männer (53,30%) mindestens 1 Antibiotikum in der Apotheke beziehen und dass tendenziell mehr Diabetiker im Altenheim (13,1% von n=84) als Diabetiker im häuslichen Wohnumfeld (8,4% von n=298) regelmäßig, d.h. mindestens 5 Antibiotika in vier Jahren, verordnet bekommen.

### Antiphlogistika, Antipyretika und Analgetika (ATC-Code M01 und N02)

Antiphlogistika, Antipyretika und Analgetika sind unter dem Begriff „Analgetika“ zusammengefasst die am dritthäufigsten von Typ-2-Diabetikern (59,95%) in der Apotheke bezogenen Koarzneimittel. Zu dieser Wirkstoffgruppe werden in diesem Fall alle verschreibungspflichtigen Analgetika (Opiode, andere Analgetika und Antipyretika), Antiphlogistika und Antirheumatika gezählt.

Insgesamt 229 (59,95%) der 382 untersuchten Typ-2-Diabetiker haben innerhalb von vier Jahren regelmäßig (mindestens vier Einkäufe pro Jahr) Analgetika in der Apotheke bezogen. Bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv werden, entsprechend den Bezügen in der Apotheke, insgesamt mehr Frauen (64,5%) als Männer (55%) mit Analgetika therapiert (siehe Tabelle 57).

	Frauen	Männer
<b>Anzahl T2D im häuslichen Umfeld gesamt</b> (n=298; 100%)	<b>132</b>	<b>166</b>
Anzahl T2D im häuslichen Umfeld mit Analgetika (n=170; 57,05%)	81 (61,36%)	89 (53,61%)
<b>Anzahl T2D im Altenheim gesamt</b> (n=84; 100%)	<b>68</b>	<b>16</b>
Anzahl T2D im Altenheim mit Analgetika (n= 59; 70,24%)	48 (70,59%)	11 (68,75%)
<b>Total (100%)</b>	<b>200</b> (64,50% mit Analgetikum)	<b>182</b> (54,95% mit Analgetikum)

Tabelle 57: Anzahl Typ-2-Diabetiker mit Antiphlogistika, Antipyretika und Analgetika

Zudem bekommen im Altenheim lebende Typ-2-Diabetiker (70,24%) häufiger ein Analgetikum verordnet als Diabetiker, die im häuslichen Umfeld leben (57,05%). Frauen und Männer im Altenheim werden annähernd gleich häufig mit Analgetika therapiert (siehe Tabelle 57).

Tabelle 58 zeigt, dass mit zunehmendem Alter die Anzahl der Typ-2-Diabetiker, die regelmäßig Analgetika verordnet bekommen, zunimmt. Das Geburtsdatum ist von insgesamt 216 (94,32%) Typ-2-Diabetikern mit Analgetikum bekannt.

	<b>&lt; 55 (n=20)</b>	<b>55-64 (n=57)</b>	<b>65-74 (n=76)</b>	<b>≥ 75 (n=118)</b>	<b>T2D im AH (n=81)</b>
<b>Anzahl T2D mit Analgetikum gesamt</b>	9 (45%)	28 (51%)	44 (58%)	80 (68%)	55 (68%)

**Tabelle 58: Anzahl Typ-2-Diabetiker mit bekanntem Geburtsdatum und Analgetikum**

Hinsichtlich des erhöhten Hypoglykämierisikos sind insbesondere die nichtsteroidalen Antiphlogistika bzw. Antirheumatika (NSAID`s/ NSAR`s) mit der gleichzeitigen Einnahme von oralen Antidiabetika von Bedeutung. Durch die stärkere Plasmaeiweißbindung der NSAID`s (zum Beispiel Ibuprofen, Diclofenac, Indometacin, Naproxen etc.) kann es zu erhöhten Serumspiegeln von eingenommenen oralen Antidiabetika kommen. Der blutzuckersenkende Effekt der OADs kann dadurch verstärkt und das Hypoglykämierisiko erhöht werden [138].

Im Folgenden wird überprüft wie viele der insgesamt 205 Typ-2-Diabetiker, die bereits durch ihre antidiabetische Medikation ein erhöhtes Hypoglykämierisiko haben (siehe Kapitel 4.3.2.11.), zusätzlich verschreibungspflichtige NSAR`s einnehmen (siehe Tabelle 59).

<b>Wirkstoffe (NSAR`s)</b>	<b>ATC-Code</b>	<b>Anzahl Typ-2-Diabetiker (%)</b>
Indometacin	M01AB01	1 (0,49)
Diclofenac ≥ 50mg	M01AB05	11 (5,37)
Ibuprofen ≥ 600mg	M01AE01	18 (8,78)
Oxicame	M01AC01/ M01AC06	-
Phenylbutazon	M01AA01	-
Coxibe	M01AH	-
<b>Total</b>		<b>30 (14,63)</b>

**Tabelle 59: Anzahl Typ-2-Diabetiker mit NSAR`s und erhöhtem Hypoglykämierisiko**

Insgesamt 30 (14,6%) der 205 Typ-2-Diabetiker mit bereits erhöhtem Hypoglykämierisiko bekommen zusätzlich regelmäßig ein nichtsteroidales Antiphlogistikum verordnet und sind dadurch zusätzlich mit einem hohen Risiko für Hypoglykämien behaftet. Die meisten Diabetiker werden jedoch mit dem Wirkstoff Metamizol-Natrium therapiert, der hinsichtlich pharmakodynamischer Interaktionen weniger problematisch ist.

#### 4.3.4.6. Vergleich der verordneten Koarzneimittel von Hausarzt/ Diabetologe

Unterschiede bei den von Medizinern unterschiedlicher Fachrichtungen verordneten Koarzneimittel von insgesamt 53 Patienten werden in Abbildung 68 dargestellt.

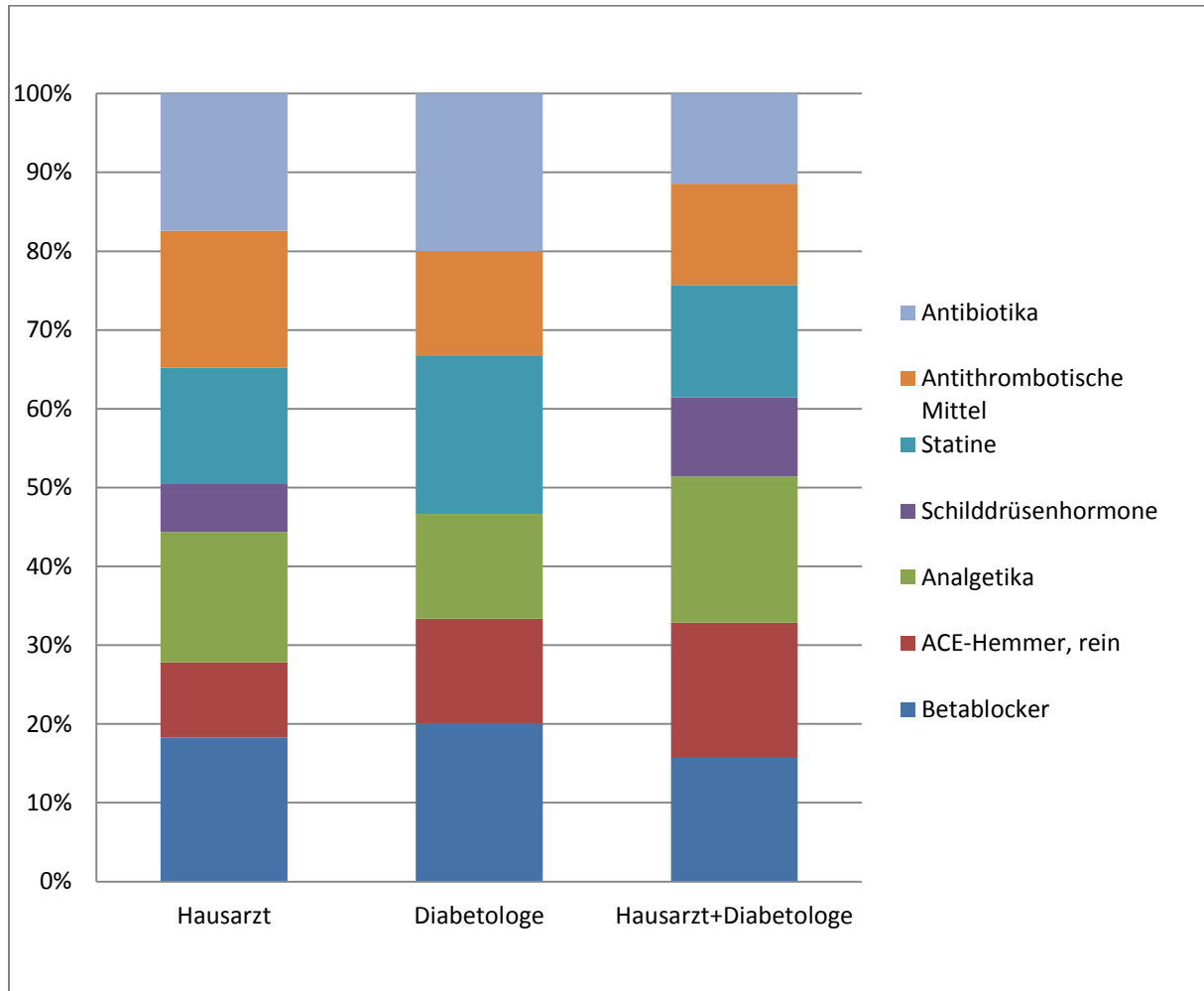


Abbildung 68: Prozentuale Verteilung verordneter Koarzneimittel, differenziert nach verordnendem Arzt

Es werden insbesondere die Wirkstoffgruppen betrachtet, die das Hypoglykämierisiko verstärken können und/ oder zur Behandlung des metabolischen Syndroms zum Einsatz kommen.

Die wenigsten (5,66%) der insgesamt 53 Typ-2-Diabetiker sind ausschließlich bei einem Diabetologen in Behandlung. Hier werden alle (n=3) Patienten mit Diabetes zusätzlich mit einem Betablocker und einem Statin therapiert. Auch mindestens ein Antibiotikum wurde innerhalb von vier Jahren von diesen Patienten in der Apotheke bezogen. Zwei von drei werden zudem mit einem antithrombotischen Mittel/ Antikoagulans therapiert. Schilddrüsenhormone nehmen diese drei Patienten nicht ein. Die ausschließlich von einem Hausarzt therapierten Typ-2-Diabetiker (64,15%) beziehen mit 61,76% und 50% am wenigsten Betablocker und Statine in der Apotheke. Das deutet darauf hin, dass die beim Diabetologen behandelten Diabetiker ein höheres kardiovaskuläres Risiko haben und daher häufiger mit Betablocker und Statinen therapiert werden. Aufgrund der geringen Patientenanzahl mit Therapie bei einem Diabetologen, sind diese Schlussfolgerungen jedoch mit einer gewissen Unsicherheit behaftet.

Insgesamt 30,19% der 53 Diabetiker sind sowohl bei einem Hausarzt als auch bei einem Diabetologen in Therapie. Hier werden 68,75% der Patienten mit einem Betablocker und 62,5% mit einem Statin therapiert. 81,25% beziehen regelmäßig ein verschreibungspflichtiges Analgetikum. Auch reine ACE-Hemmer werden in dieser Gruppe am häufigsten, bei 75% der Patienten, verordnet. 11 (68,75%) Patienten werden mit einem Betablocker und 10 (62,5%) dauerhaft mit einem Statin therapiert.

#### 4.3.4.7. Relevante Interaktionen

Klinisch relevante Interaktionen zwischen Arzneistoffen können ein Problem in der Therapie darstellen. Damit sie möglichst als solche erkannt werden, ist eine gute Zusammenarbeit zwischen Arzt und Apotheker gefragt. Mögliche Reaktionen sind die Dosisanpassung, das zeitweise Absetzen eines Medikaments oder der Wechsel auf eine alternative Medikation [139].

Mit der Durchführung eines Medikationsassessments ist es dem Apotheker möglich, Interaktionen zwischen Antidiabetika und gleichzeitig verordneten Koarzneimitteln zu erkennen und diese auf ihre klinische Relevanz zu überprüfen. Die Interaktionen können sowohl das Hyper- als auch das Hypoglykämierisiko erhöhen. In dieser Arbeit wird der Fokus aufgrund der neusten Erkenntnisse und des daraus entstandenen Paradigmenwechsels insbesondere auf die Interaktionen gelenkt, die das Risiko für Hypoglykämien erhöhen oder die Symptome einer solchen überdecken können (siehe Tabelle 60).

Wirkstoffgruppe	Hypoglykämierisiko ↑	Hyperglykämierisiko ↑
Glukokortikoide		x
Thiazide		x
Betablocker	x	
ACE-Hemmer	x	
Salicylate (2-3g/d)	x	
Schilddrüsenhormone	x	
Fibrate	x	
Antibiotika (Flourchinolone, Makrolide, Cephalosporine, Tetracycline und Sulfonamide)	x	

Tabelle 60: Wirkstoffgruppen, die mit Antidiabetika zu relevanten pharmakodynamischen Interaktionen führen

Ein relevantes Problem können die zu Hypoglykämien führenden Interaktionen mit den in Tabelle 61 dargestellten Wirkstoffgruppen, insbesondere für die 205 Typ-2-Diabetiker, die zeitweise u.a. mit Insulin, Sulfonylharnstoffen oder Gliniden therapiert werden, darstellen. Diese Diabetiker sind bereits durch die antidiabetische Medikation mit einem erhöhten Risiko für Hypoglykämien behaftet und durch die Komedikation wird das Risiko zusätzlich verstärkt oder die Symptome einer Hypoglykämie überdeckt.

Hypoglykämierisiko ↑	Anzahl Typ-2-Diabetiker	%
Betablocker, selektiv und unselektiv (einschließlich Kombinationspräparate)	132	64
ACE-Hemmer (einschließlich Kombinationspräparate)	130	63
Schilddrüsenhormone	48	19
Salicylate (2-3g/ d)	-	-
Fibrate	4	2
Manche Antibiotika (Flourchinolone, Makrolide, Cephalosporine, Tetracycline und Sulfonamide)	81	39,5

**Tabelle 61: 205 Typ-2-Diabetiker, die sowohl durch die antidiabetische Medikation als auch durch die Komedikation mit einem hohen Hypoglykämierisiko behaftet sind**

Die meisten Diabetiker werden parallel mit einem Betablocker (64%) und/ oder einem ACE-Hemmer (63%) therapiert (siehe Tabelle 61). 39,5% der 205 Hypoglykämie gefährdeten Patienten bekommen mindestens 1 Antibiotikum aus der Wirkstoffgruppe der Flourchinolone, Makrolide, Cephalosporine, Tetracycline oder Sulfonamide innerhalb von vier Jahre verordnet und sind somit, zumindest über einen bestimmten Zeitraum, einem zusätzlich erhöhten Hypoglykämierisiko ausgesetzt. Salicylate müssten entsprechend hoch dosiert werden, um zu praxisrelevanten Interaktionen zu führen. Mit 2 bis 3g pro Tag wird keiner der untersuchten Diabetiker therapiert.

Wird ein Patient mit Insulin therapiert und nimmt gleichzeitig Schilddrüsenhormone ein, sollte der Blutglukosespiegel regelmäßig kontrolliert und ggf. die Insulindosis angepasst werden, um Hypoglykämien zu vermeiden. 19% der 205 Diabetiker beziehen regelmäßig Schilddrüsenpräparate in der Apotheke.

Der Apotheker sollte in einem solchen Fall den Patienten auf die möglichen Gefahren aufmerksam machen und ggf. mit dem behandelnden Arzt Rücksprache halten.

#### 4.3.4.8. Ableitbare Risikofaktoren

Als Risikofaktoren für das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen sind neben Alter und Geschlecht mehrere weitere Faktoren wie Familienanamnese für bestimmte Herz-Kreislaufkrankheiten, Rauchkonsum, körperliche Aktivität, psychische Belastung, Fettstoffwechsel- und Blutzuckerparameter (Hyper- und Hypoglykämien) sowie Blutdruckeinstellung von Bedeutung. Langfristiges Ziel ist die Prävention kardiovaskulärer Ereignisse durch die Modifikation der Risikofaktoren für diese Erkrankungen [84].

Bestimmte Risikofaktoren sind auch für den Apotheker in einem Medikationsassessment ableitbar. So lassen sich anhand der Medikation beispielsweise Rückschlüsse auf mögliche zugrundeliegende Krankheitsbilder ziehen. Risikofaktoren wie die arterielle Hypertonie oder Hyperlipidämie, sowie ein erhöhtes Hypoglykämierisiko sind ableitbar.

Wird ein Diabetiker zudem dauerhaft mit einem Antikoagulans therapiert, ist sehr wahrscheinlich von einem erhöhten Risiko für einen Schlaganfall oder Herzinfarkt auszugehen oder der Patient hat ggf. schon ein kardiovaskuläres Ereignis erlebt. In Tabelle 62 sind die im Medikationsassessment ableitbaren Risikofaktoren für die Entstehung kardiovaskulärer Folgeschäden dargestellt.

	Risikofaktoren	Medikation
I	Erhöhtes Hypoglykämierisiko durch antidiabetische Medikation	Insuline, Sulfonylharnstoffe, Glinide
II	Hypertonie, Herzinsuffizienz, KHK, Vorhofflimmern	Antihypertensiva (einschließlich Betablocker, ACE-Hemmer, Herzglykoside)
III	Hyperlipidämie	Statine, Fibrate
IV	Schlaganfall-/ Infarktgefährdung /-prophylaxe	Antikoagulantien (v.a. ASS 100mg)
V	Zusätzliche Hypoglykämiegefahr durch Komedikation aufgrund (pharmakodynamischer ) Interaktionen	Schilddrüsenhormone, Fibrate, bestimmte Antibiotika, Salicylate (2-3g/ d)

**Tabelle 62: Im Medikationsassessment ableitbare Risikofaktoren**

Insbesondere die Kombination mehrerer Faktoren erhöht das Risiko eines Diabetikers, zukünftig ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. Insgesamt 205 (53,66%) der 382 untersuchten Diabetiker haben bereits durch ihre antidiabetische Medikation (Insuline, Sulfonylharnstoffe, Glinide) ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien und damit auch – nach neusten Erkenntnissen aus kardiovaskulären Endpunktstudien (ACCORD, ADVANCE, VADT) [53], [54], [55] – für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität.

Wie viele der 205 Typ-2-Diabetiker, neben dem erhöhten Hypoglykämierisiko, mit weiteren, anhand der Medikation ableitbaren, Risikofaktoren behaftet sind, wird nachfolgend dargestellt. Wird ein Typ-2-Diabetiker mit einem Fibrat therapiert, wird das als ein Risikofaktor gezählt.

	Anzahl T2D gesamt (%)	weiblich (%)	männlich (%)
<b>1 Risikofaktor</b>	9 (4%)	1 (1%)	8 (9%)
<b>2 Risikofaktoren</b>	12 (6%)	6 (5%)	6 (6%)
<b>3 Risikofaktoren</b>	34 (17%)	18 (16%)	16 (17%)
<b>4 Risikofaktoren</b>	78 (38%)	51 (46%)	27 (29%)
<b>5 Risikofaktoren</b>	72 (35%)	36 (32%)	36 (39%)
<b>Total</b>	<b>205</b> <b>(100%)</b>	<b>112</b> <b>(55%)</b>	<b>93</b> <b>(45%)</b>

Tabelle 63: Anzahl Typ-2-Diabetiker mit ableitbaren Risikofaktor(en), [205 Typ-2-Diabetiker = 100%]

Die Auswertung hat ergeben, dass 35% der 205 Typ-2-Diabetiker, die bereits durch ihre antidiabetische Medikation einem erhöhten Risiko für Hypoglykämien ausgesetzt sind, zudem weitere vier Risikofaktoren, die das Entstehen von Gefäßschäden begünstigen können, aufweisen (siehe Tabelle 63). Bei den 93 männlichen Patienten sind es mit 39% noch etwas mehr als bei den 112 gefährdeten weiblichen Diabetikern mit 32%, die mit fünf Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse behaftet sind.

Besonders gefährdet sind jüngere Typ-2-Diabetiker, die bereits vor Erreichen des 65. Lebensjahres mit fünf ableitbaren Risikofaktoren behaftet sind. Von 70 (97,22%) der 72 Typ-2-Diabetiker mit fünf Risikofaktoren ist das Geburtsdatum bekannt.

	< 55	55-64	65-74	≥ 75	T2D im AH
Anzahl T2D mit 5 Risikofaktoren	1 (5%)	9 (16%)	20 (26%)	27 (23%)	13 (16%)
Total	20	57	76	118	81

Tabelle 64: Anzahl Typ-2-Diabetiker mit 5 Risikofaktoren, differenziert nach Altersgruppen

Tabelle 64 (rote Markierung) zeigt, dass bereits 10 (13%) Typ-2-Diabetiker, die jünger sind als 65 Jahre, fünf Risikofaktoren aufweisen und damit ein wesentlich erhöhtes Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse haben.

#### 4.3.5. Diagnostika

Nach Empfehlungen der NVL „Therapie des Typ-2-Diabetes“ sollten bei einer Indikationsstellung zur Plasmaglukoseselbstmessung definierte klinische Situationen sowie eine mögliche Therapiekonsequenz berücksichtigt werden (siehe Tabelle 65) [8].

	Klinisch definierte Situationen
<b>Diabetesstadium</b>	- Neu diagnostiziert, Einstell- und Umstellphase
<b>Diabetes im Verlauf</b>	- Labile Stoffwechsellage mit häufigen Unterzuckerungen - Therapieeskalation - Vorübergehend nach Rückgang von einer Insulintherapie auf eine Behandlung mit oralen Antidiabetika
<b>Zusätzliche Erkrankungen, Interventionen</b>	- Schwere Infektionen - Geplante Operationen - Psychische Erkrankungen - Bei Sport/ Bewegung mit Hypoglykämiegefahr - Krankheitsbedingte akute Änderungen der Ernährung
<b>Diabetestherapie</b>	- Orale Antidiabetika mit Hypoglykämiegefahr - Insulintherapie und Notwendigkeit von Selbstanpassung der Insulindosis - ICT - Situationen mit besonderer Gefahr

**Tabelle 65: Situationen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, in denen Plasmaglukoseselbstmessungen ggf. als SMBG notwendig sind oder passager notwendig sein können, aus [8]**

Die Evidenz für die Plasmaglukoseselbstmessung und die preiswertere Selbstkontrolle des Urinzuckers ist bei langfristiger Anwendung schwach. Dennoch sind die Plasmaglukoseselbstmessung und die Uringlukoseanalyse in den oben genannten Situationen sinnvoll und Bestandteil von Schulungsprogrammen [8]. Nach § 31 Abs. 1 SGB V haben Versicherte Anspruch auf die Versorgung mit Blutzuckerteststreifen, wobei diese für nicht-insulinpflichtige Diabetiker seit dem 1.10.2011 nur noch in Ausnahmefällen (zum Beispiel bei einer instabilen Stoffwechsellage, siehe Anlage III der Arzneimittelrichtlinie des GBA) vorübergehend zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden dürfen [127]. Allgemein verbindliche Aussagen über notwendige Testfrequenzen, im Sinne von Leitlinien oder Empfehlungen, gibt es bislang nicht. Verschiedene Kassenärztliche Vereinigungen haben jedoch Orientierungshilfen erarbeitet [127].

Der gemeinsame Orientierungsrahmen der KV Nordrhein und der nordrheinischen Verbände der Krankenkassen regelt beispielsweise die Verordnung von Blutzuckerteststreifen [140] für das Jahr 2014 wie folgt:



Diagnose/ Therapie	Verordnungsfähigkeit von
Diabetes mellitus Typ 2	
Nicht insulinpflichtig	Urin- und Blutzuckerteststreifen gemäß Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie
Insulin	Blutzuckerteststreifen, in der Regel 100 Teststreifen pro Quartal; maximal 200 Teststreifen pro Quartal
Diabetes mellitus Typ 1	
Generell	400 Blutzuckerteststreifen pro Quartal
ICT- und Pumpentherapie	
Generell	600 Blutzuckerteststreifen pro Quartal

**Tabelle 66: Gemeinsamer Orientierungsrahmen der KV Nordrhein und der nordrheinischen Verbände zur Verordnung von Blutzuckerteststreifen**

Es handelt sich dabei lediglich um Orientierungshilfen, nicht um verordnungsfähige Höchstmengen (siehe Tabelle 66). Ob und wie viele Teststreifen zur Plasmaglukoseselbstmessung verordnet werden, muss der behandelnde Arzt patientenindividuell entscheiden. Bei einer Diabetestherapie mit Insulin oder oralen Antidiabetika mit Hypoglykämiegefahr ist es sinnvoll, regelmäßig den Blutzuckerspiegel zu überprüfen. Insbesondere wenn der Patient weitere Medikamente einnimmt, die den Blutzuckerspiegel beeinflussen und/ oder die Symptome einer Hypoglykämie überdecken können, hat der Diabetiker eine bessere Kontrolle durch die Plasmaglukoseselbstmessung. So konnte beispielsweise auch eine im Jahr 2007 publizierte Arbeit zeigen, dass die Plasmaglukoseselbstmessung (SMBG – self-measurement of blood glucose) bei Typ-2-Diabetikern eine exzellente Möglichkeit bietet, ein vorteilhaftes Verhältnis von Aufwand und Outcome, insbesondere in ökonomischer Sicht, bei der Therapie dieser pandemischen Krankheit zu erzielen [141].

Im Folgenden wird vom Apotheker analysiert, ob und inwieweit die Plasmaglukoseselbstmessung bei Typ-2-Diabetikern (insulinisiert und nicht insulinisiert) im Versorgungsalltag eine Rolle spielt. In der Apotheke und somit im Assessment werden sowohl die Teststreifen, die auf Rezept verordnet sind als auch die privat gekauften erfasst und ausgewertet.

#### **4.3.5.1. Gesamtdarstellung Blutzuckerteststreifenverbrauch**

Insgesamt haben 201 (52,62%) und damit mehr als die Hälfte der 382 untersuchten Typ-2-Diabetiker mindestens eine Packung (entspricht 50 Blutzuckerteststreifen) innerhalb des vierjährigen Beobachtungszeitraums in der Apotheke bezogen. Tabelle 67 zeigt die Teststreifenverteilung. Typ-2-Diabetiker, die im Alten/- Pflegeheim leben, werden nicht explizit nach Geschlecht unterschieden, da 80% der Diabetiker weiblich sind.

	Gesamt	Frauen	Männer	T2D im AH
Anzahl T2D mit Teststreifen (%)	201 (52,62%)	66 (50%)	95 (57,23%)	40 (47,62%)
Anzahl T2D total (100%)	382	132	166	84
Mittelwert TTR $\pm$ Standardabweichung	1.047 $\pm$ 1.428	1.082 $\pm$ 1.581	1.183 $\pm$ 1.522	666 $\pm$ 715
Minimum TTR	50	50	50	50
Maximum TTR	7.350	7.350	6.600	3.250

Tabelle 67: Anzahl Typ-2-Diabetiker mit Teststreifen (TTR) und Teststreifenverteilung

Die mittlere in der Apotheke bezogene Teststreifenanzahl liegt bei  $1.047 \pm 1.428$  Teststreifen innerhalb von vier Jahren. Demnach führt ein Patient des hier untersuchten Diabetikerkollektivs pro Tag im Mittel 0,72 Messungen durch. Es beziehen mehr Männer (57,23%) als Frauen (50%) Blutzuckerteststreifen in der Apotheke.

Von den 84 im Altenheim lebenden Typ-2-Diabetikern werden weniger als die Hälfte (47,62%) mit Blutzuckerteststreifen aus der Apotheke versorgt. Dies bedeutet jedoch nicht zwingend, dass bei diesen Patienten weniger Blutzuckerselbstkontrollen durchgeführt werden. Die Teststreifen können ggf. auch von anderen Quellen als von den in die Untersuchung einbezogenen Apotheken bezogen werden.

Es beziehen zwar über die Hälfte (52,62%) der untersuchten Typ-2-Diabetiker Teststreifen, jedoch 108 und damit der Großteil (53,73%) der Patienten mit Blutzuckerteststreifen, beziehen im Zeitraum von 2009 bis 2012 lediglich zwischen 50 und 500 Stück, mindestens jedoch 50 (1 Packung) Blutzuckerteststreifen in der Apotheke.

Die Verteilung der bezogenen Teststreifen ist in Form eines Histogramms in Abbildung 69, Seite 175 dargestellt. Die Darstellung der ungleichmäßig verteilten Teststreifenmenge wird zudem in einer Darstellung als Boxplot (siehe Abbildung 70, Seite 175) verdeutlicht.

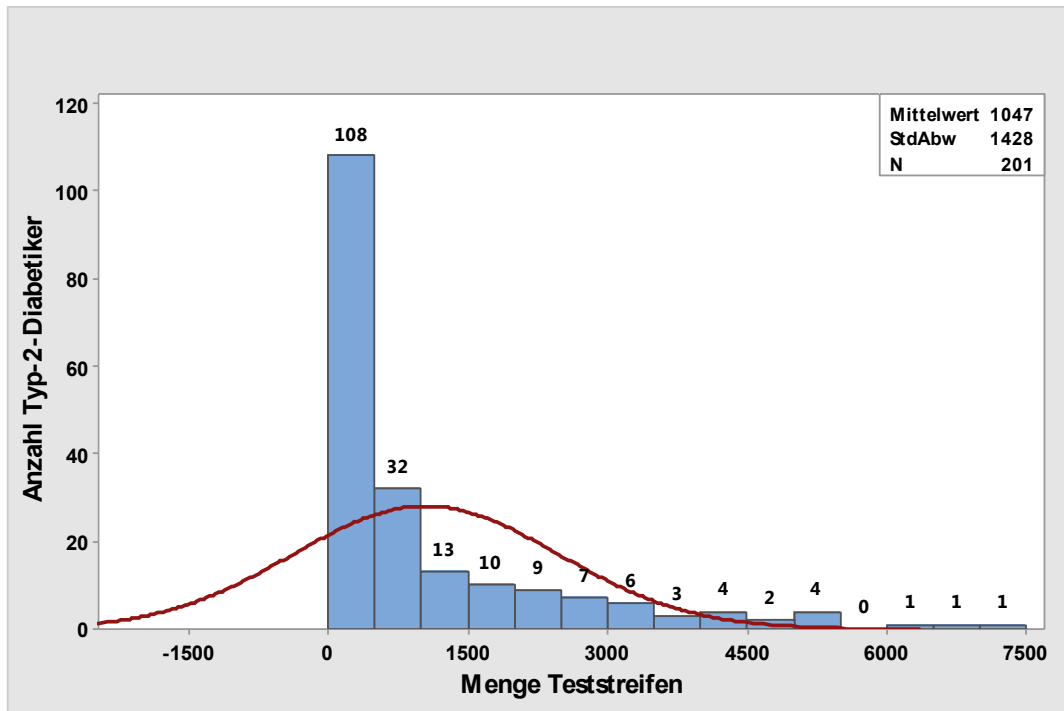


Abbildung 69: Histogramm Teststreifenverbrauch der insgesamt 201 Typ-2-Diabetiker, die im Zeitraum 2009 bis 2012 Teststreifen in der Apotheke kaufen

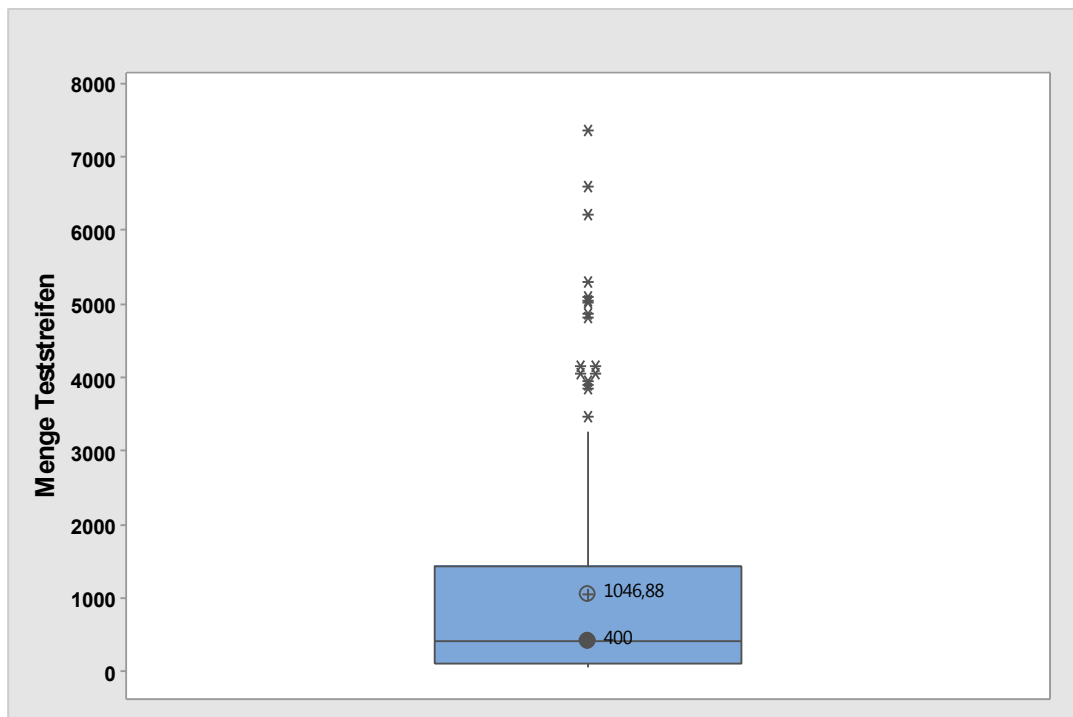


Abbildung 70: Boxplot Teststreifenverbrauch der insgesamt 201 Typ-2-Diabetiker, die im Zeitraum 2009 bis 2012 Teststreifen in der Apotheke kaufen

Der Boxplot zeigt einen relativ kleinen Bereich, in dem die Daten liegen. Viele Werte (Ausreißer) weichen stark vom Mittelwert ab. Das sind die wenigen Typ-2-Diabetiker, die größere Mengen an Teststreifen in der Apotheke beziehen. Der Mittelwert liegt bei 1.047 und der Median bei 400 Blutzuckerteststreifen.

#### 4.3.5.2. Blutzuckerteststreifenverbrauch differenziert nach Geschlecht

Ausschließlich nach Geschlecht differenziert, ist anhand des Assessments festzustellen, dass innerhalb des Beobachtungszeitraums etwas mehr männliche (54,95% von insgesamt 182 Männern) als weibliche (50,5% von insgesamt 200 Frauen) Typ-2-Diabetiker Blutzuckerteststreifen in der Apotheke beziehen.

Die insgesamt 100 männlichen Typ-2-Diabetiker (fünf Diabetiker im Altenheim und 95 im häuslichen Umfeld lebend) beziehen im Mittel 1.153 ( $\pm 1.1484$ ) Blutzuckerteststreifen in vier Jahren. Es werden mindestens 50 und maximal 6.600 Teststreifen bezogen. Knapp die Hälfte (49%) der männlichen Diabetiker kaufen lediglich zwischen 0 und 500 Blutzuckerteststreifen, mindestens jedoch 50 Stück. Der Median liegt bei 500 Blutzuckerteststreifen (siehe Abbildung 71).

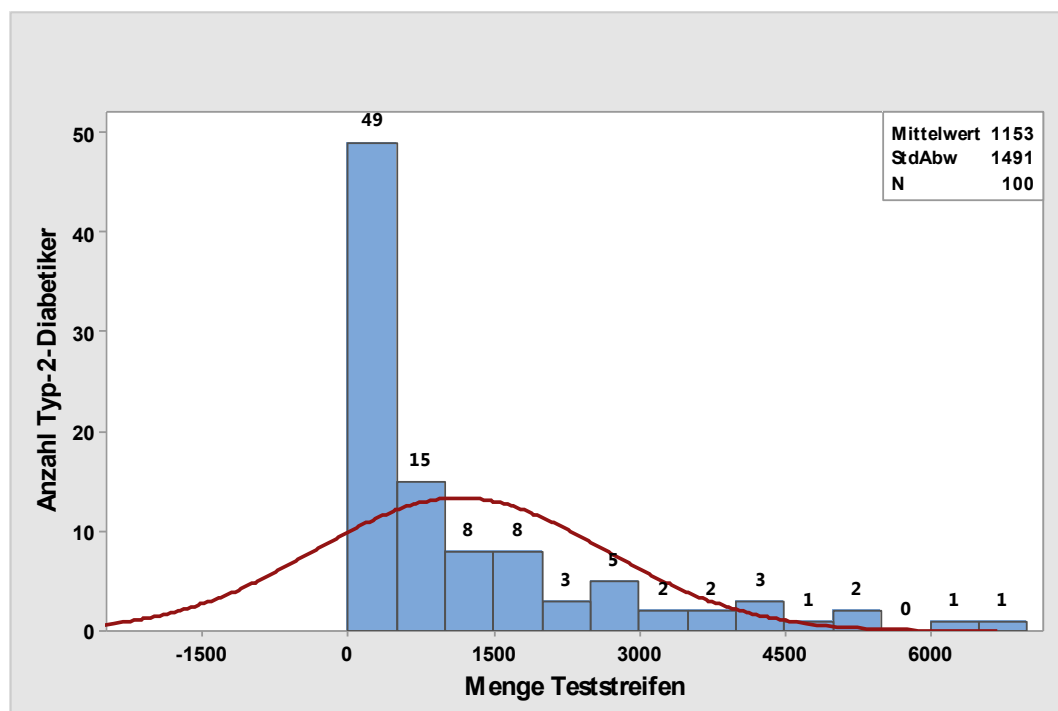


Abbildung 71: Teststreifenverbrauch der 100 männlichen Typ-2-Diabetiker

Insgesamt 101 weibliche Typ-2-Diabetiker (35 Diabetiker im Altenheim und 66 im häuslichen Umfeld lebend) beziehen innerhalb des Beobachtungszeitraums im Mittel 942 ( $\pm 1.362$ ) Blutzuckerteststreifen und somit durchschnittlich 211 (ca. 4 Packungen) Teststreifen weniger als die Männer.

Es werden mindestens 50 (1 Packung) und maximal 7.350 Teststreifen pro Patient in der Apotheke bezogen. Dementsprechend beziehen in diesem Zeitraum mehr Männer als Frauen des untersuchten Patientenkollektivs Teststreifen und auch die bezogene Stückzahl ist bei den Männern höher. Lediglich eine weibliche Patientin bezieht mit 7.500 Teststreifen innerhalb von vier Jahren mehr Streifen als die männlichen Diabetiker mit maximal 6.000 Stück.

Die Verteilung der bezogenen Teststreifenmenge der 101 weiblichen Typ-2-Diabetiker ist in Form eines Histogramms (siehe Abbildung 72, Seite 177) dargestellt.

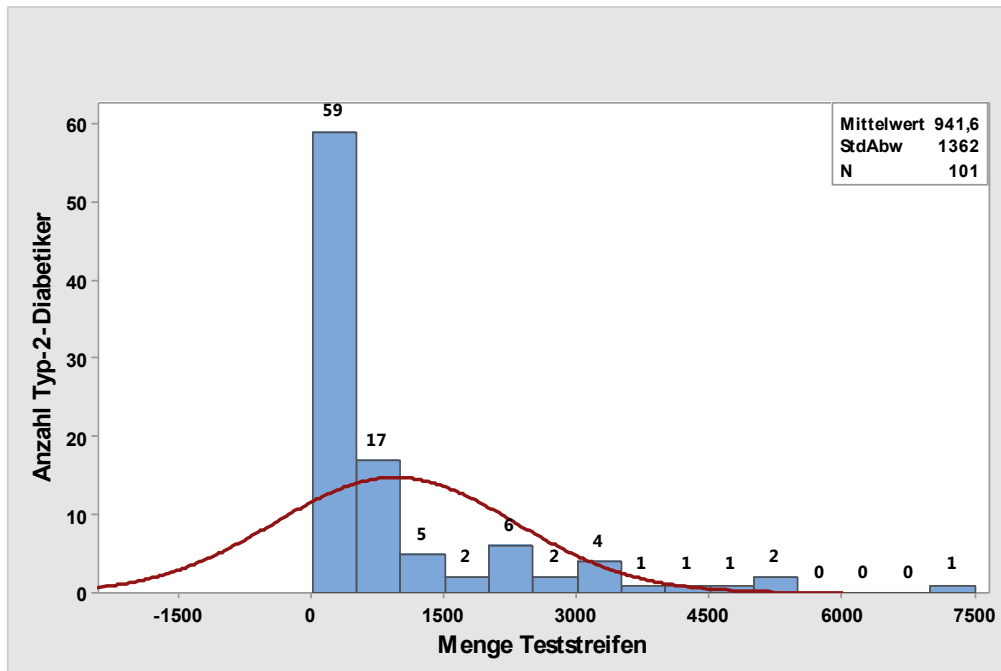


Abbildung 72: Teststreifenverbrauch der 101 weiblichen Typ-2-Diabetiker

Weibliche Typ-2-Diabetiker, die Teststreifen beziehen, können mit der gekauften Anzahl an Teststreifen im Mittel 0,64 (Minimum: 0,03; Maximum: 5,03) Blutzuckerselbstmessungen pro Tag durchführen. Bei den männlichen Diabetikern mit Teststreifen sind es im Mittel 0,79 (Minimum: 0,03; Maximum: 4,52) tägliche Messungen.

#### 4.3.5.3. Blutzuckerteststreifenverbrauch differenziert nach Alter

Von 189 (94,03%) der insgesamt 201 Typ-2-Diabetiker, die Blutzuckerteststreifen in der Apotheke beziehen, ist das Geburtsdatum bekannt. Der Großteil (77,78%) der Patienten ist älter als 65 Jahre und davon leben insgesamt 39 Diabetiker in Alten-/ Pflegeheimen. Tabelle 68 stellt die bezogene Teststreifenmenge der Typ-2-Diabetiker differenziert nach Alter dar.

	< 65 Jahre	≥ 65 Jahre
Anzahl T2D (%)	42 (22,22)	147 (77,78)
Davon T2D im Altenheim (%)	0	39 (26,53)
Anzahl TTR in vier Jahren (Mittelwert)	1.236	1.025
Standardabweichung	1.665,84	1.399,56
Minimum	50	50
Maximum	7.350	6.600
Anzahl Packungen pro Jahr	6,18	5,13

Tabelle 68: Blutzuckerteststreifenverbrauch differenziert nach Alter

Die Auswertung zeigt, dass die jüngeren Typ-2-Diabetiker (< 65 Jahren) durchschnittlich ca. 1 Packung (50 Teststreifen) pro Jahr mehr beziehen. Eine detaillierte Darstellung der innerhalb von vier Jahren bezogenen Teststreifenmenge beider Gruppen ist in Abbildung 73 in Form eines Histogramms dargestellt.

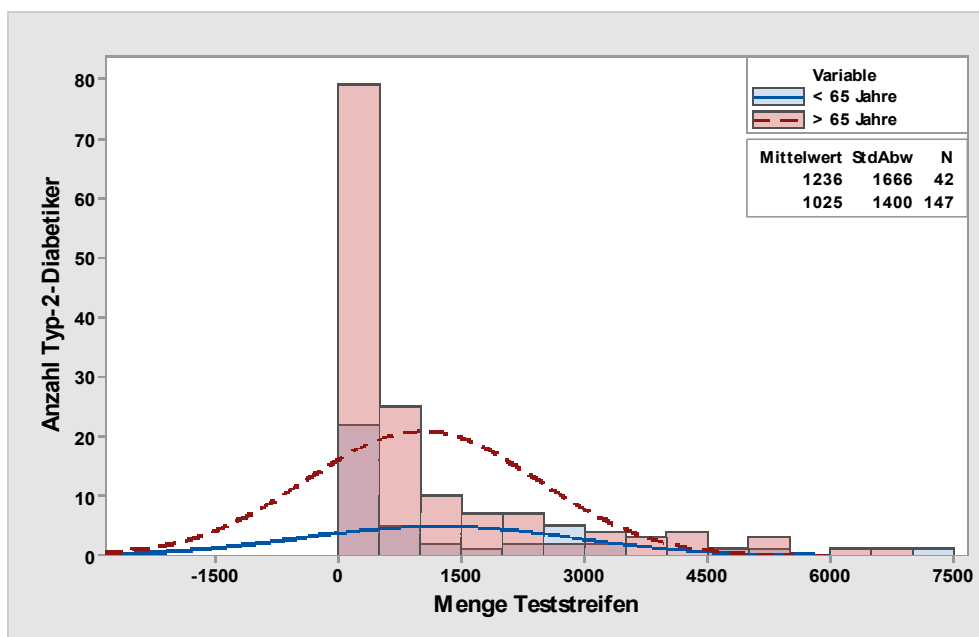


Abbildung 73: Anzahl Blutzuckerteststreifen differenziert nach Alter (Typ-2-Diabetiker < 65 und > 65 Jahren)

Die Auswertung hat ergeben, dass der Großteil der untersuchten Typ-2-Diabetiker, unabhängig vom Alter, lediglich zwischen 50 und 500 Blutzuckerteststreifen innerhalb von vier Jahren in der Apotheke bezieht.

Die 147 Diabetiker, die älter als 65 Jahre sind, beziehen im Mittel  $1.025 \pm 1.400$  Teststreifen innerhalb des Beobachtungszeitraums, die 42 jüngeren Diabetiker mit im Mittel  $1.236 \pm 1.666$  etwas mehr Blutzuckerteststreifen. Dies bedeutet, dass ein Typ-2-Diabetiker, der jünger als 65 Jahre ist, mit 6,18 Packungen im Vergleich zu den älteren Diabetikern mit 5,13 Packungen im Mittel etwa 50 Teststreifen mehr pro Jahr bezieht. Dieser Unterschied ist jedoch kaum beachtlich, wenn man zudem berücksichtigt, dass die Typ-2-Diabetiker ggf. noch von anderen Apotheken Blutzuckerteststreifen beziehen.

In welchem Bereich die Daten liegen und wie sie sich über diesen Bereich verteilen, zeigt der Boxplot in Abbildung 74.

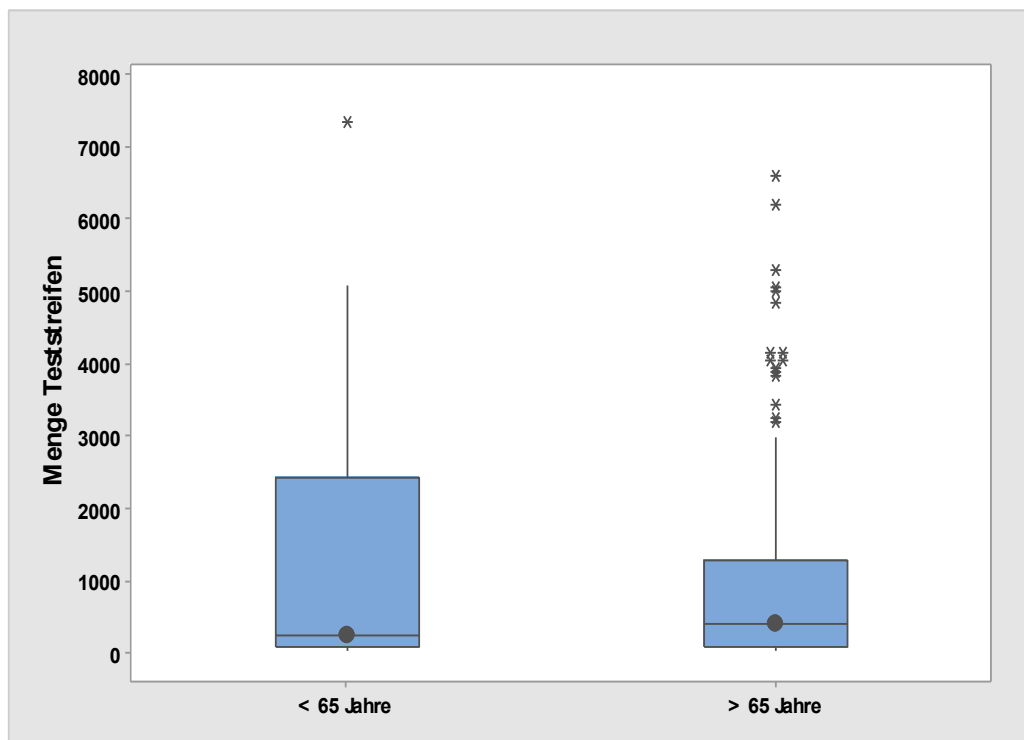


Abbildung 74: Boxplot Anzahl Teststreifen differenziert nach Alter

Die von den unter 65-Jährigen bezogenen Teststreifenmengen verteilen sich über einen deutlich größeren Bereich. Es gibt lediglich einen Ausreißer, der durch den Typ-2-Diabetiker, der innerhalb von vier Jahren 7.350 Teststreifen in der Apotheke bezieht, entsteht. Der Median liegt hier bei 250 Teststreifen.

Bei den von den älteren Typ-2-Diabetikern bezogenen Teststreifenmengen erstreckt sich die Teststreifenmenge über einen wesentlich kleineren Bereich. Hier gibt es deutlich mehr Werte, die stärker vom Median abweichen. Der Median liegt bei 400 Blutzuckerteststreifen.

**4.3.5.4. Blutzuckerteststreifenverbrauch bei reiner Insulintherapie**

Von den 14 ausschließlich mit Insulin therapierten Typ-2-Diabetikern beziehen innerhalb des Beobachtungszeitraums 10 (71,43%) Patienten Blutzuckerteststreifen in der Apotheke. Tabelle 69 zeigt die Teststreifenverteilung.

	Gesamtanzahl T2D	Gesamtanzahl T2D mit TTR	Anzahl Männer mit TTR	Anzahl Frauen mit TTR	Anzahl T2D im Altenheim mit TTR
<b>Ausschließlich Insulin (%)</b>	14	10 (71,48)	6	3	1
<b>Mittelwert Anzahl TTR in vier Jahren</b>		3.765 ± 1.961	4.050 ± 1.045	3.650 ± 2.478	2.400
<b>Minimum Anzahl TTR</b>		800	1.750	800	2.400
<b>Maximum Anzahl TTR</b>		6.600	6.600	5.300	2.400
<b>Mittelwert Anzahl TTR pro Jahr</b>		941	1.012,5	912,5	600
<b>Mittelwert Anzahl Messungen pro Tag</b>		2,58	2,77	2,50	1,64
<b>Minimum Messungen/ d</b>		0,55	1,20	0,55	1,64
<b>Maximum Messungen/ d</b>		4,52	4,52	3,63	1,64

**Tabelle 69: Teststreifenverteilung der ausschließlich mit Insulin therapierten Typ-2-Diabetiker**

Im Mittel führt ein hier untersuchter Typ-2-Diabetiker mit Insulintherapie 2,58 Plasmaglukoseselbstmessungen am Tag durch. Männer und Frauen messen ungefähr gleich häufig ihren Blutzucker. Alle (n=9) Typ-2-Diabetiker mit Insulintherapie, die im häuslichen Umfeld leben, beziehen Teststreifen von der Apotheke. Von den 5 Diabetikern, die im Alten-/ Pflegeheim leben und mit Insulin therapiert werden, bezieht ein Patient Teststreifen von uns. Dies muss allerdings nicht zwangsläufig bedeuten, dass die übrigen vier Patienten keine Blutzuckerselbstkontrollen durchführen. Viele Altenheime beziehen notwendige Diagnostika häufig von anderen Bezugsquellen. Nach Angaben des Verordnungsreports Baden Württemberg ergibt sich für das Jahr 2010 für mit Insulin behandelte Diabetiker eine durchschnittlich verordnete Blutzuckerteststreifenmenge von ca. 750 Stück (15 Packungen) [127]. Im Vergleich dazu beziehen die hier untersuchten Typ-2-Diabetiker mit durchschnittlich 941 Stück (18,82 Packungen) mehr Teststreifen in der Apotheke.

Die genaue Verteilung der bezogenen Blutzuckerteststreifenmenge ist in Form eines Histogramms in Abbildung 75 und als Boxplot in Abbildung 76 dargestellt.



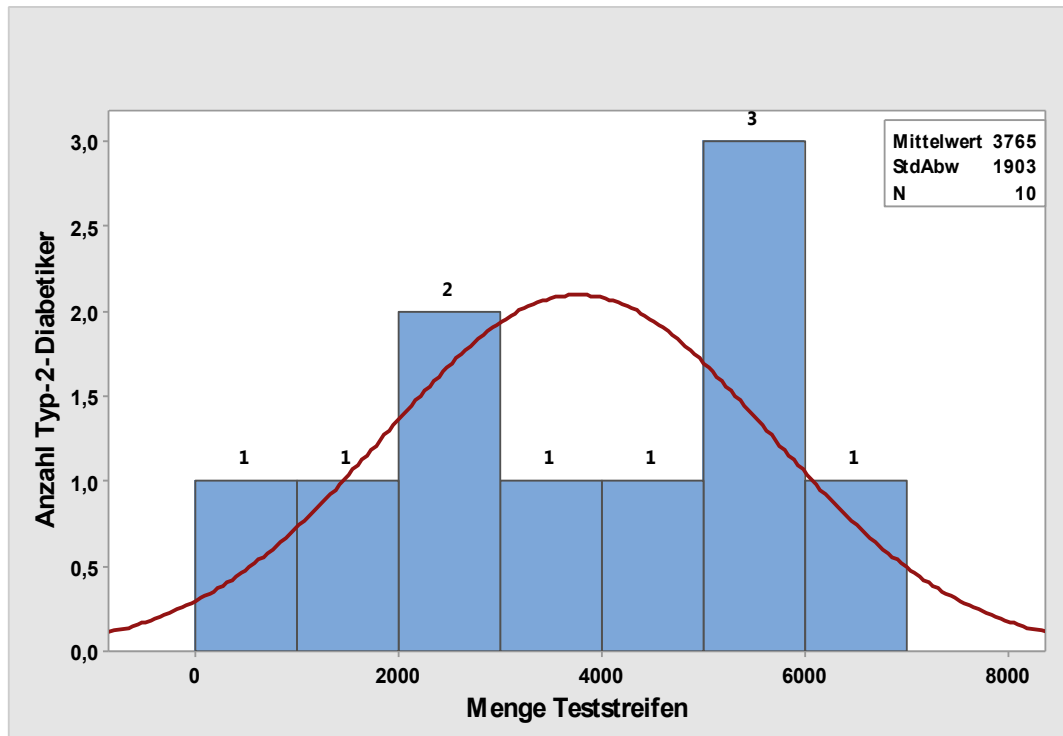


Abbildung 75: Teststreifenverbrauch der 10 ausschließlich mit Insulin therapierten Typ-2-Diabetiker

Im Mittel werden von den 10 ausschließlich mit Insulin therapierten Typ-2-Diabetikern 3.765 Blutzuckerteststreifen innerhalb des Beobachtungszeitraums bezogen. Der Median liegt bei 4.375 Teststreifen (siehe Abbildung 76).

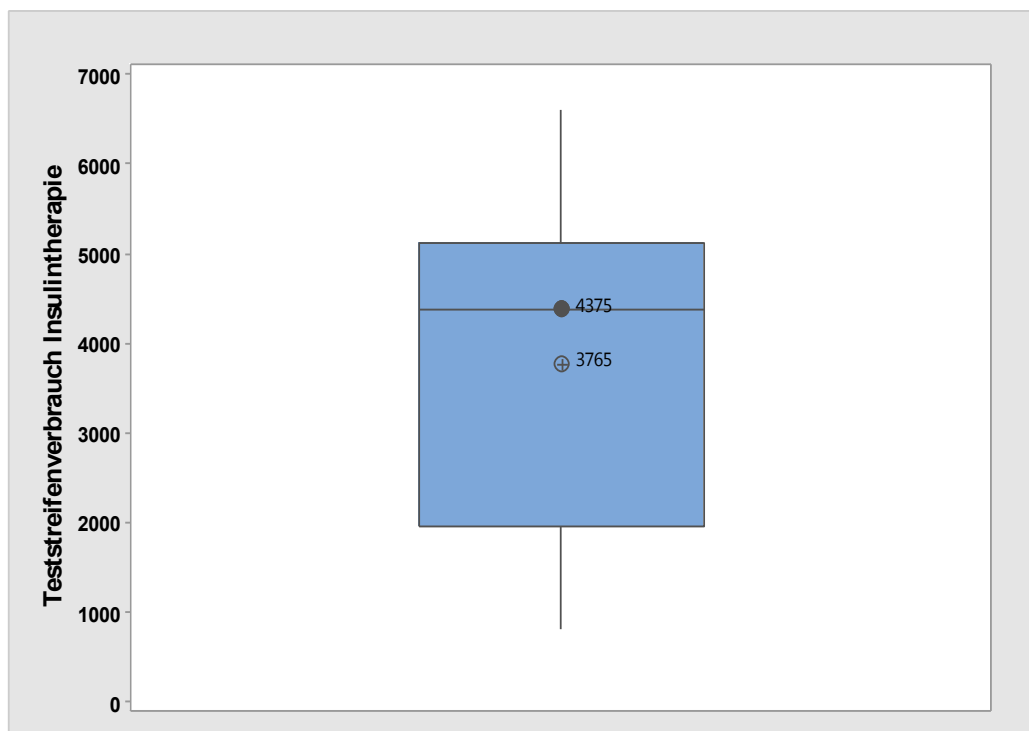


Abbildung 76: Boxplot Teststreifenmenge der 10 ausschließlich mit Insulin therapierten Typ-2-Diabetiker

**4.3.5.5. Blutzuckerteststreifenverbrauch bei reiner OAD-Therapie**

Im Fall einer Therapie mit oralen Antidiabetika ist insbesondere dann eine regelmäßige Selbstkontrolle des Plasmaglukosespiegels sinnvoll, wenn insulinotrop glukoseunabhängig wirksame Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe, Glinide) zum Einsatz kommen.

Den Bezügen in der Apotheke nach, beziehen insgesamt 98 (37,84%) der 259 ausschließlich mit oralen Antidiabetika (einschließlich GLP-1-Analoga) therapierten Patienten Blutzuckerteststreifen.

Mit im Mittel 54,5 Teststreifen (ca. 1 Packung) im Jahr kontrollieren diese Patienten im Mittel lediglich 0,15 Mal ihren Blutzuckerspiegel am Tag (siehe Tabelle 70).

	Gesamtanzahl T2D	Gesamtanzahl T2D mit TTR	Anzahl Männer mit TTR	Anzahl Frauen mit TTR	Anzahl T2D im Altenheim mit TTR
<b>Ausschließlich OAD (%)</b>	259	98 (37,84)	42	35	21
<b>Mittelwert Anzahl TTR in vier Jahren</b>		218 ± 242	211 ± 306	150 ± 142	345 ± 181
<b>Minimum Anzahl TTR</b>		50	50	50	50
<b>Maximum Anzahl TTR</b>		1.400	1.400	650	700
<b>Mittelwert Anzahl TTR pro Jahr</b>		54,5	52,75	37,5	86,25
<b>Mittelwert Anzahl Messungen pro Tag</b>		0,15	0,14	0,1	0,24
<b>Minimum Messungen/ d</b>		0,03	0,03	0,03	0,03
<b>Maximum Messungen/ d</b>		0,96	0,96	0,45	0,48

**Tabelle 70: Teststreifenverteilung der 98 ausschließlich mit oralen Antidiabetika (einschließlich GLP-1-Analoga) therapierten Typ-2-Diabetiker**

Ein möglicher Grund für die geringe Anzahl bezogener Blutzuckerteststreifen kann der GBA-Beschluss vom Oktober 2011 sein, nach dem für nicht insulinpflichtige Diabetiker Teststreifen nur noch in Ausnahmefällen zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung verordnet werden können. 35,71% der Frauen, die im häuslichen Umfeld leben und ausschließlich mit oralen Antidiabetika therapiert werden, beziehen Teststreifen in der Apotheke. Bei den Männern sind es 31,18% mit Teststreifen und somit besteht kein geschlechterspezifischer Unterschied. Abbildung 77, Seite 183 zeigt die genaue Verteilung der bezogenen Teststreifenmenge.

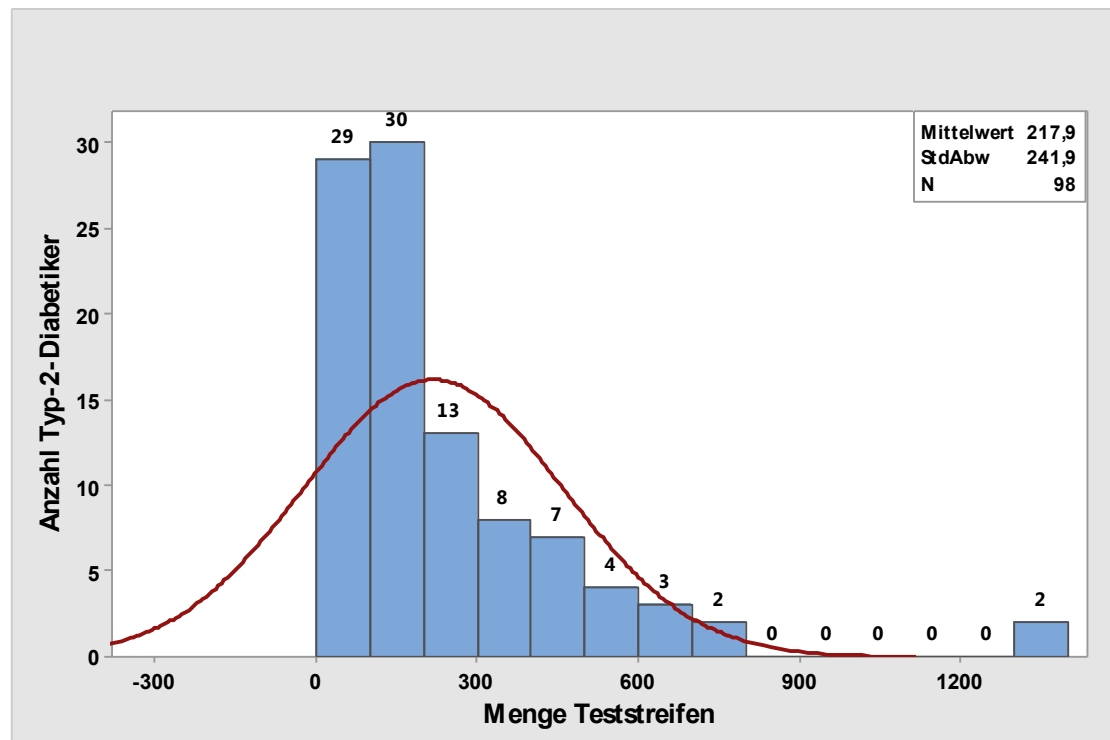


Abbildung 77: Teststreifenverbrauch der 98 ausschließlich mit oralen Antidiabetika therapierten Typ-2-Diabetiker

Im Mittel bezieht ein ausschließlich mit oralen Antidiabetika behandelter Typ-2-Diabetiker der hier untersuchten Kohorte  $218 \pm 242$  Teststreifen in vier Jahren. 59 (60,20%) Patienten beziehen zwischen 0 und 200, mindestens jedoch 50 Teststreifen innerhalb des Beobachtungszeitraums.

Die hier untersuchten Typ-2-Diabetiker beziehen mit 54,5 durchschnittlich mehr Blutzuckerteststreifen als vom Verordnungsreport Baden Württemberg für das Jahr 2010 angegeben. Hier hat ein mit OAD behandelter Diabetiker durchschnittlich ca. 30 Teststreifen (< 1 Packung) verordnet bekommen. Im Assessment werden allerdings die Teststreifen von Diabetikern mit und ohne Verordnung berücksichtigt.

Zur genaueren Darstellung der von dieser Patientenkohorte bezogenen Blutzuckerteststreifenmenge dient der Boxplot in Abbildung 78, Seite 184. Der Mittelwert liegt bei 218 gekauften Teststreifen, der Median bei 100 Teststreifen in vier Jahren. Wenige Patienten in dieser Gruppe beziehen deutlich mehr Teststreifen (Maximum: 1.400 Teststreifen in vier Jahren) und sind im Boxplot als Ausreißer gekennzeichnet.

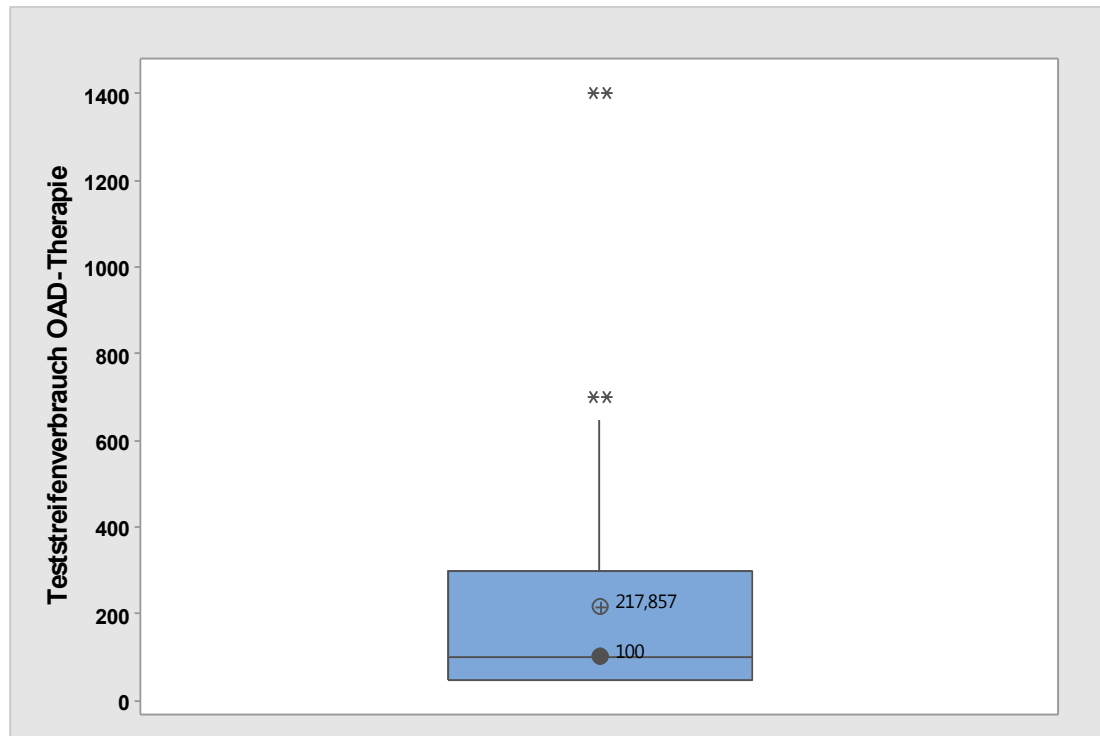


Abbildung 78: Boxplot Teststreifenmenge der 98 ausschließlich mit OAD therapierten Typ-2-Diabetiker

#### 4.3.5.6. Blutzuckerteststreifenverbrauch bei Kombinationstherapien

85,32% der Typ-2-Diabetiker, die im Zeitraum von 2009 bis 2012 sowohl Insulin als auch orale Antidiabetika (einschließlich GLP-1-Analoga) in der Apotheke beziehen, führen – dem Einkauf von Teststreifen zufolge – Blutzuckerselbstkontrollen durch.

Der mittlere Wert der von insgesamt 93 Typ-2-Diabetikern in vier Jahren bezogenen Teststreifenmenge liegt bei  $1.628 \pm 1.463$  Stück. Mit durchschnittlich 1,12 Blutzuckerselbstkontrollen am Tag messen diese Diabetiker seltener als die rein insulinisierten und häufiger als die rein mit OAD therapierten Diabetiker ihren Blutzucker.

Aufgrund der – zumindest zeitweise – erhöhten Hypoglykämiegefahr durch die Insulintherapie sind die Blutzuckerselbstkontrollen bei diesen Patienten sehr sinnvoll. Mit 94% beziehen mehr Männer dieser Gruppe mit insgesamt 109 Typ-2-Diabetikern als Frauen (90,32%) Teststreifen in der Apotheke. Wie in den beiden anderen Diabetikergruppen auch, beziehen von den im Alten-/Pflegeheim lebenden Typ-2-Diabetikern weniger (64,29%) Teststreifen (siehe Tabelle 71, Seite 185).

	Gesamtanzahl T2D	Gesamtanzahl T2D mit TTR	Anzahl Männer mit TTR	Anzahl Frauen mit TTR	Anzahl T2D im Altenheim mit TTR
<b>Insulin + OAD (%)</b>	109	93 (85,32)	47	28	18
<b>Mittelwert Anzahl TTR in vier Jahren</b>		1.628 ± 1.463	1.686 ± 1.438	1.971 ± 1.691	944 ± 866
<b>Minimum TTR</b>		50	50	150	150
<b>Maximum TTR</b>		7.350	6.200	7.350	3.250
<b>Mittelwert Anzahl TTR pro Jahr</b>		407	422	493	236
<b>Mittelwert Anzahl Messungen pro Tag</b>		1,12	1,15	1,35	0,65
<b>Minimum Messungen/ d</b>		0,03	0,03	0,1	0,1
<b>Maximum Messungen/ d</b>		5,03	4,25	5,03	2,23

**Tabelle 71: Teststreifenverteilung der 93 – nicht zwingend zeitgleich – mit Insulin und oralen Antidiabetika (einschließlich GLP-1-Analoga) therapierten Typ-2-Diabetiker**

Der Großteil dieser Diabetikergruppe bezieht zwar Blutzuckerteststreifen, die meisten (n=43) Patienten beziehen jedoch lediglich zwischen 50 und 500, jedoch mindestens 50 Stück. Die Teststreifenverteilung ist in Abbildung 79, Seite 186 in Form eines Histogramms dargestellt. Abbildung 80, Seite 186 zeigt einen Boxplot.

Verglichen mit den Zahlen des Verordnungsreports Baden Württemberg, nach dem ein Typ-2-Diabetiker mit OAD und Insulin im Jahr 2010 durchschnittlich 600 Teststreifen verordnet bekommen hat [127], haben die hier untersuchten Typ-2-Diabetiker mit durchschnittlich 407 Stück pro Jahr, zumindest in der Apotheke, weniger Teststreifen bezogen.

Der Boxplot in Abbildung 80 zeigt den Mittelwert von 1.628 bezogenen Blutzuckerteststreifen. Der Median liegt bei 1.100 Teststreifen. Wenige Patienten beziehen eine größere Menge an Teststreifen und sind als Ausreißer zu erkennen.

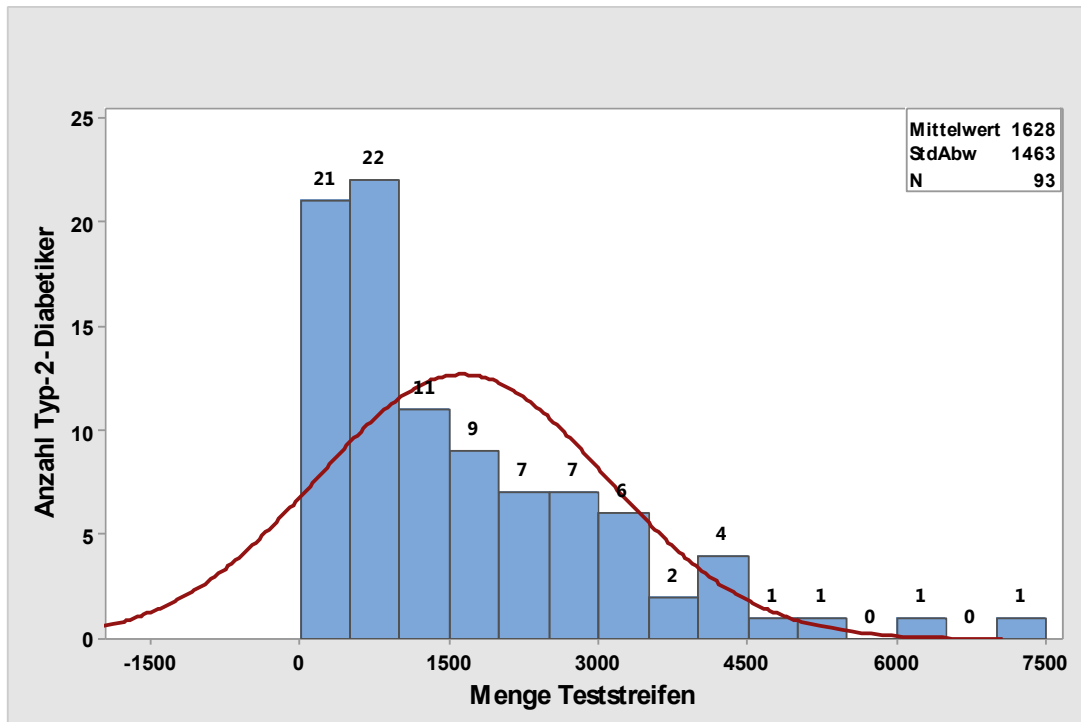


Abbildung 79: Teststreifenverbrauch der 93 - nicht zwingend zeitgleich - sowohl mit Insulin als auch mit OAD therapierten Typ-2-Diabetiker

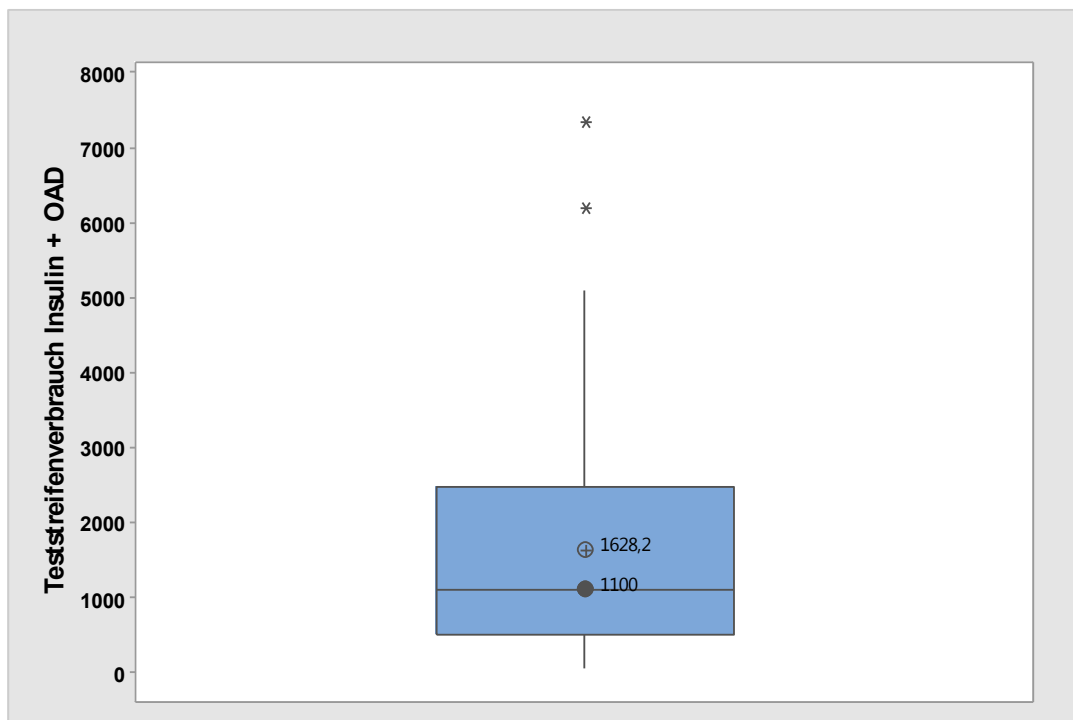


Abbildung 80: Boxplot Teststreifenmenge der 93 - nicht zwingend zeitgleich - sowohl mit Insulin als auch mit OAD therapierten Typ-2-Diabetiker

Anders als zu erwarten war, beziehen nicht die meisten Typ-2-Diabetiker der Diabetikergruppe, die ausschließlich mit Insulin therapiert wird, Blutzuckerteststreifen, sondern die Gruppe, die in vier Jahren sowohl Insulin als auch orale Antidiabetika bezieht (71,48% der 14 mit Insulin therapierten und 85,32% der 109 mit Insulin und OAD therapierten Typ-2-Diabetiker.)

Möglicherweise beziehen jedoch manche Patienten ihre Teststreifen auch von anderen Apotheken, so dass eine eindeutige Bewertung bzgl. der bezogenen Blutzuckerteststreifen und der durchgeführten Selbstkontrollen an dieser Stelle nicht möglich ist. Dass von den Typ-2-Diabetikern, die ausschließlich mit oralen Antidiabetika therapiert werden, die wenigsten Patienten (37,84%) Blutzuckerteststreifen in der Apotheke beziehen und demnach der Großteil keine Blutzuckerselbstkontrollen zu Hause durchführt, ist plausibel.

#### 4.3.5.7. Vergleich Hausarzt/ Diabetologe

Von insgesamt drei Patienten ist bekannt, dass sie ausschließlich bei einem Diabetologen in Behandlung sind. Diese drei Typ-2-Diabetiker beziehen alle während des Beobachtungszeitraums Blutzuckerteststreifen in der Apotheke. Bei den Typ-2-Diabetikern, die ausschließlich von einem Hausarzt therapiert werden, beziehen die wenigsten (67,65%) Patienten Blutzuckerteststreifen und von den sowohl von einem Hausarzt als auch von einem Diabetologen therapierten Typ-2-Diabetikern beziehen insgesamt 87,50% Teststreifen und führen demnach Plasmaglukoseselbstkontrollen durch (siehe Tabelle 72).

	Hausarzt	Diabetologe	Hausarzt + Diabetologe
Gesamtanzahl T2D	34	3	16
Gesamtanzahl T2D mit TTR (%)	23 (67,65%)	3 (100%)	14 (87,50%)
Mittelwert Anzahl TTR in vier Jahren	1.000 ± 1.462	3.067 ± 3.710	2.005 ± 2.448
Minimum TTR	50	850	50
Maximum TTR	4.850	7.350	6.600
Mittelwert Anzahl TTR pro Jahr	250	766,75	501,25
Mittelwert Anzahl Messungen pro Tag	0,68	2,10	1,37
Minimum Messungen/ d	0,03	0,58	0,03
Maximum Messungen/ d	3,32	5,03	4,52

**Tabelle 72:** Vergleich der gekauften Teststreifenmenge der insgesamt 53 bei einem Hausarzt, bei einem Diabetologen und sowohl bei einem Hausarzt als auch bei einem Diabetologen therapierten Typ-2-Diabetiker

Mit im Mittel 766,75 (ca. 15 Packungen) bezogenen Blutzuckerteststreifen jährlich, beziehen die drei von einem Diabetologen therapierten Typ-2-Diabetiker die meisten Teststreifen und führen durchschnittlich 2,10 Messungen am Tag durch.

Alle drei Patienten werden zeitweise auch mit Insulin therapiert und sind dadurch mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko behaftet. Typ-2-Diabetiker, die bei einem Hausarzt in Therapie sind, beziehen mit durchschnittlich 5 Packungen pro Jahr die wenigsten Blutzuckerteststreifen in der Apotheke. Erwähnenswert ist in jedem Fall, dass in allen drei Gruppen von mehr als der Hälfte der Patienten mit Typ-2-Diabetes Blutzuckerteststreifen in unserer Apotheke bezogen und dementsprechend auch Plasmaglukoseselbstkontrollen durchgeführt werden.

#### 4.3.5.8. Vergleich der Blutzuckerteststreifenmenge Altenheim/ Nicht-Altenheim

Im Folgenden wird die von 2009 bis einschließlich 2012 in der Apotheke bezogene Teststreifenmenge der Typ-2-Diabetiker, die im häuslichen Wohnumfeld und im Alten-/ Pflegeheim leben, differenziert dargestellt und miteinander verglichen.

Insgesamt 161 (54,03%) der 298 im häuslichen Wohnumfeld lebenden Typ-2-Diabetiker beziehen in diesem Zeitraum Blutzuckerteststreifen und führen demnach Selbstkontrollen durch. Bei den 84 im Altenheim lebenden Typ-2-Diabetikern sind es mit 47,62% (n=40) etwas weniger Patienten, die Teststreifen von unserer Apotheke beziehen. Im Mittel beziehen Typ-2-Diabetiker, die im häuslichen Umfeld leben, pro Jahr 118,5 Blutzuckerteststreifen (2,37 Packungen) mehr als Typ-2-Diabetiker im Altenheim. Der arithmetische Mittelwert, der von den im häuslichen Umfeld lebenden Diabetikern bezogenen Teststreifenmenge liegt bei  $1.141 \pm 1.542$  Stück in vier Jahren. Von den im Altenheim lebenden Diabetikern werden in diesem Zeitraum im Mittel  $666 \pm 715$  Teststreifen in der Apotheke bezogen (siehe Tabelle 73).

	T2D im häuslichen Umfeld	T2D im Altenheim
Gesamtanzahl T2D	298	84
Gesamtanzahl T2D mit TTR (%)	161 (54,03%)	40 (47,62%)
Mittelwert Anzahl TTR in vier Jahren	$1.141 \pm 1.542$	$666 \pm 715$
Minimum TTR	50	50
Maximum TTR	7.350	3.250
Mittelwert Anzahl TTR pro Jahr	285	166,5
Mittelwert Anzahl Messungen pro Tag	0,78	0,46
Minimum Messungen/ d	0,03	0,03
Maximum Messungen/ d	5,03	2,23

**Tabelle 73: Vergleich der Teststreifenmenge der im häuslichen Umfeld lebenden mit den im Alten-/ Pflegeheim lebenden Typ-2-Diabetikern (T2D)**



Zur Untersuchung eines statistisch signifikanten Unterschiedes der von beiden Gruppen bezogenen Teststreifen, wird ein t-Test mit den zwei Stichproben durchgeführt.

#### t-Test und KI bei zwei Stichproben: Teststreifenverbrauch Ni; Teststreifenverbrauch AH

t-Test bei zwei Stichproben für Teststreifenverbrauch Nicht-AH vs. Teststreifenverbrauch AH T2D

	N	Mittelwert	StdAbw	SE des Mittelwerts
Teststreifenverbrauch Ni	161	1141	1542	122
Teststreifenverbrauch AH	40	666	715	113

Differenz =  $\mu$  (Teststreifenverbrauch Nicht-AH) -  $\mu$  (Teststreifenverbrauch AH T2D)

Schätzwert für Differenz: 475

95%-KI für Differenz: (147; 804)

t-Test der Differenz = 0 (vs.  $\neq$ ): t-Wert = 2,86 p-Wert = 0,005 DF= 136

Die Nullhypothese ( $H_0$ ) besagt, dass der angenommene Erwartungswert  $\mu$  zutrifft und die beiden Stichproben nicht unterschiedlich sind. Der p-Wert ist ein Maß dafür, dass diese Nullhypothese zutrifft. Der p-Wert beträgt hier 0,5% (p-Wert = 0,005) und somit sind die beiden Stichproben signifikant verschieden. Der statistisch signifikante Unterschied der bezogenen Teststreifenmenge ist auch in Abbildung 81 zu erkennen, in der ein Fehlerbalkendiagramm mit einem 95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert dargestellt ist.

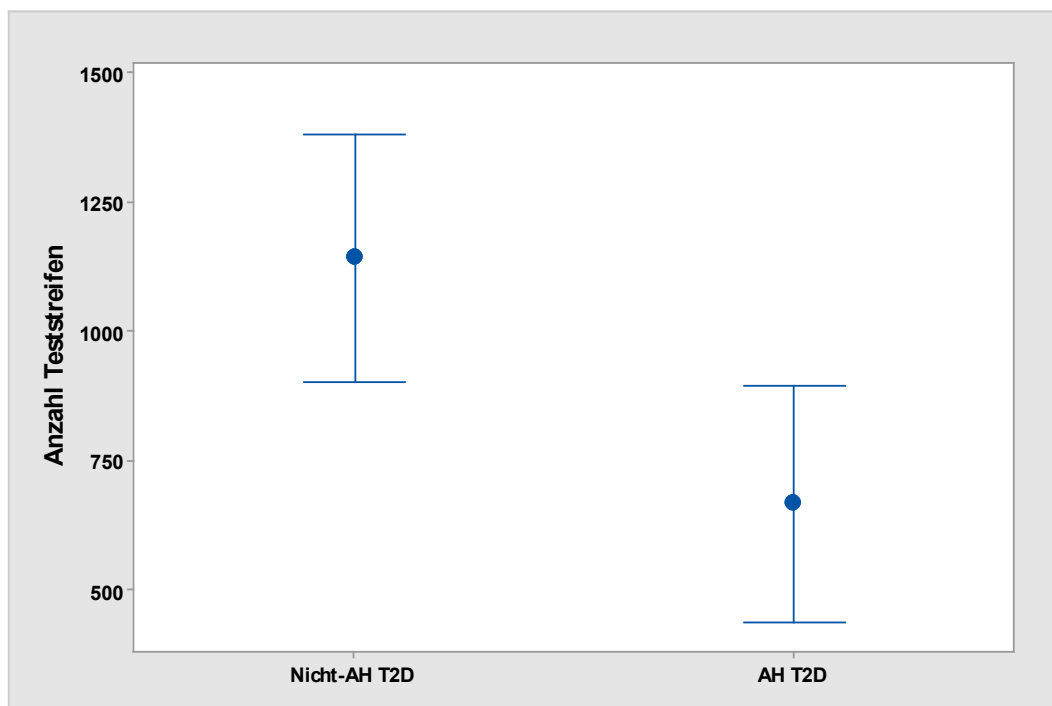


Abbildung 81: Fehlerbalkendiagramm der Teststreifenmenge Altenheim Typ-2-Diabetiker/ Nicht-Altenheim Typ-2-Diabetiker

Das Konfidenzintervall bezeichnet ein Intervall mit Ober- und Untergrenze, das die Präzision der Lageschätzung eines Parameters (zum Beispiel eines Mittelwertes) angibt [142].

#### 4.3.5.9. Plasmaglukoseselbstmessung bei Typ-2-Diabetikern mit erhöhtem Hypoglykämierisiko

Die NVL empfiehlt die Durchführung von Plasmaglukoseselbstmessungen unter anderem in labilen Stoffwechselsituationen mit häufigen Unterzuckerungen, bei der Einnahme oraler Antidiabetika mit Hypoglykämiegefahr (Sulfonylharnstoffe, Glinide – dann Gelegenheitsmessungen) und bei Insulintherapie [8]. Die Auswertungen in Kapitel 4.3.2.11. *Typ-2-Diabetiker mit besonders hohem Hypoglykämierisiko* haben ergeben, dass insgesamt 205 (53,66%) der 382 untersuchten Typ-2-Diabetiker – zumindest zeitweise – durch die Therapie mit insulinotrop wirksamen Antidiabetika ein erhöhtes Hypoglykämierisiko haben.

Davon beziehen im Zeitraum von 2009 bis 2012 insgesamt 144 (70,24%) Typ-2-Diabetiker mindestens 50 Blutzuckerteststreifen (1 Packung) in der Apotheke. Im Mittel kaufen diese Patienten 1.391 ( $\pm$  1.556) Teststreifen in vier Jahren und kontrollieren dementsprechend durchschnittlich 0,95 Mal am Tag ihren Blutzuckerspiegel. Die genaue Teststreifenverteilung der insgesamt 144 gefährdeten Typ-2-Diabetiker, die im Zeitraum von 2009 bis 2012 Teststreifen in der Apotheke beziehen, ist in Abbildung 82 dargestellt.

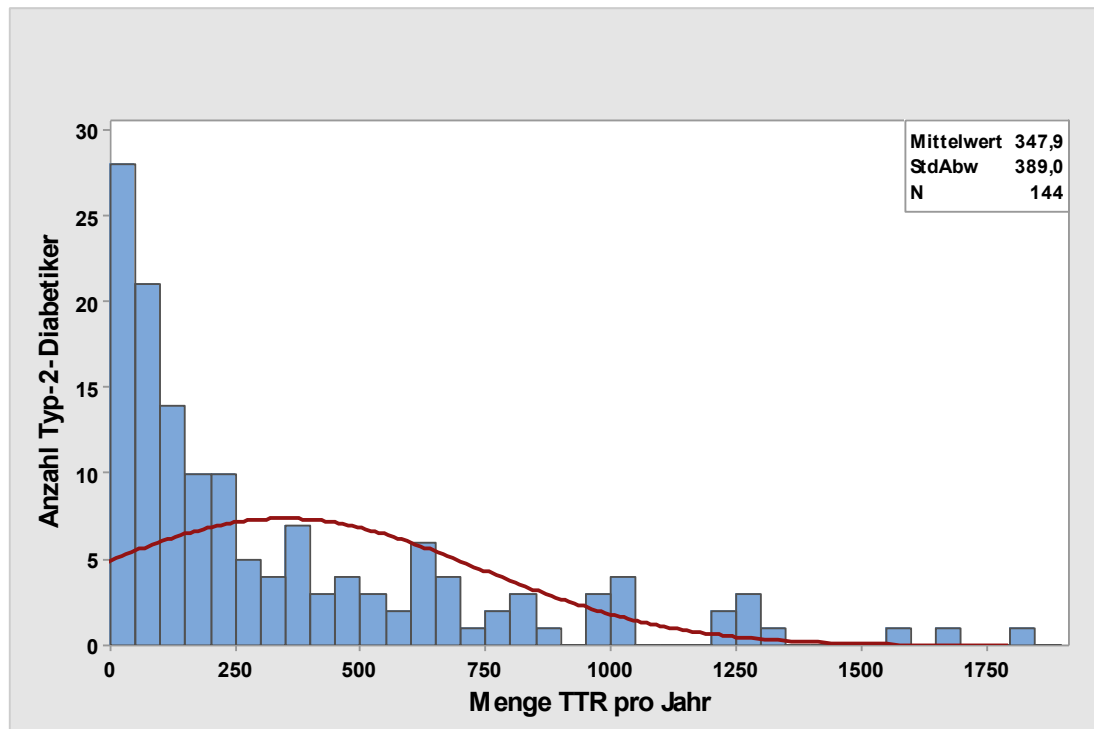
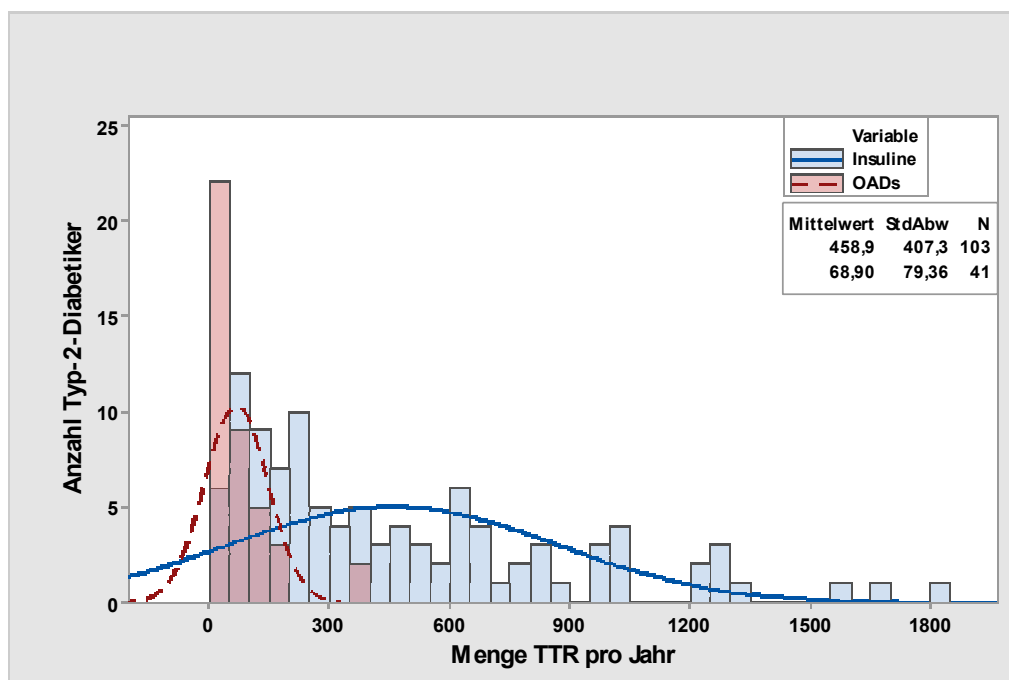


Abbildung 82: Teststreifenverbrauch der 144 Hypoglykämie gefährdeten Typ-2-Diabetiker pro Jahr

Bei Therapieformen mit hohem Hypoglykämierisiko ist es empfehlenswert, einmal im Monat strukturiert den Blutglukosespiegel zu messen. Das bedeutet an drei aufeinander folgenden Tagen, sieben Messungen pro Tag (jeweils vor und nach einer Mahlzeit und zusätzlich nachts zwischen zwei und drei Uhr) [143]. So hat der Diabetiker ein aussagekräftiges Blutzuckerprofil und kann eventuelle nächtliche Hypoglykämien erkennen. Eine derartige Plasmaglukoseselbstkontrolle ist insbesondere dann empfehlenswert, wenn morgendliche Nüchternplasmaglukosewerte von  $\geq 120$  mg/ dl vorliegen. Vor allem nächtlich auftretende Hypoglykämien bleiben von Patient und Arzt oft unerkannt.

Aufgrund der Tatsache, dass das Auftreten von Hypoglykämien mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einhergeht, sollte ein niedriger HbA1c-Wert keinesfalls auf Kosten häufiger Unterzuckerungen angestrebt werden [97].

Für ein strukturiertes Messschema sind im Monat 21 Blutzuckerteststreifen notwendig. Dementsprechend müsste der Patient 252 Stück oder 5 Packungen (mit jeweils 50 Teststreifen) im Jahr in der Apotheke beziehen. Nachfolgend wird untersucht, ob die 144 Typ-2-Diabetiker mit – zumindest zeitweise – erhöhtem Hypoglykämierisiko tatsächlich strukturiert messen und damit dem vorgeschlagenen Schema folgen. Insgesamt 60 Typ-2-Diabetiker beziehen jährlich mindestens 252 Blutzuckerteststreifen in der Apotheke. Somit ist bei 41,67% der Hypoglykämie gefährdeten Typ-2-Diabetiker, die Teststreifen beziehen, anhand der bezogenen Teststreifenmenge ein strukturiertes und damit suffizientes Messschema möglich. Es sollte jedoch zwischen Insulintherapie und einer Therapie mit oralen insulinotrop wirksamen Antidiabetika differenziert werden. 103 (71,53%) der 144 Typ-2-Diabetiker werden zeitweise mit Insulin therapiert (BOT, CT, ICT). Davon beziehen 58 (56,31%) Patienten mindestens 252 Teststreifen jährlich (Gruppe 1). Von den 41 (28,47%) unter anderem mit insulinotrop wirksamen oralen Antidiabetika therapierten Diabetiker (Gruppe 2) beziehen lediglich zwei (4,88%) die für ein strukturiertes Messschema notwendige Teststreifenmenge pro Jahr. Abbildung 83 zeigt die bezogene Teststreifenmenge dieser beiden Diabetikergruppen in Form eines Histogramms.



**Abbildung 83:** Teststreifenverbrauch der 103 zeitweise mit Insulin und der 41 mit OAD therapierten Typ-2-Diabetiker im Vergleich

Die 103 zeitweise mit Insulin therapierten Typ-2-Diabetiker beziehen jährlich im Mittel  $459 \pm 407$  Blutzuckerteststreifen in der Apotheke und können demnach 1,26 Blutzuckerkontrollen am Tag durchführen oder einmal im Monat strukturiert messen. Die übrigen 41 Typ-2-Diabetiker, die ohne Insulin therapiert werden, beziehen im Jahr im Mittel  $69 \pm 79$  Teststreifen. Somit ist für Gruppe 2 mit dieser in unserer Apotheke bezogenen Teststreifenanzahl kein strukturiertes Blutzuckermessen möglich.

#### **4.4. Patientenbefragung**

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes kann der Therapieerfolg nicht allein anhand der Medikation gemessen werden. Laborparameter und Vitalwerte sowie Outcomes wie Ereignisfreiheit (keine Krankenhausaufenthalte) über einen längeren Zeitraum, gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL), Prävention vor teuren Therapieeskalationen und Therapieadhärenz spielen ebenfalls eine wichtige Rolle. Diese Parameter sind jedoch nicht im Assessment ableitbar. Aus diesem Grund wird das Datenassessment durch eine zusätzliche Patientenbefragung in der Apotheke ergänzt. So hat der Apotheker die Möglichkeit ein umfassendes Patientenprofil zu erstellen, Zusammenhänge zu erkennen, Risiken zu identifizieren und Versorgungsmängel umfassend zu detektieren. Anschließend können ggf. entsprechende Maßnahmen eingeleitet werden.

Subjektiv empfundene Therapieeffekte, sogenannte Patient Reported Outcomes (PRO), können einen entscheidenden Beitrag zum Therapieerfolg und letztendlich zum patientenrelevanten Nutzen beitragen [144]. Auskunft zu Endpunkten wie Lebensqualität, dem empfundenen Gesundheitszustand sowie der Zufriedenheit können nur die Patienten selbst geben.

##### **4.4.1. Abgefragte Messgrößen und Parameter**

Mit Hilfe der nachfolgend aufgeführten abgefragten Messgrößen und Parameter soll unter anderem überprüft werden, ob sich – zumindest ansatzweise – ein Zusammenhang zwischen Komplikationsrate und Therapieform erkennen lässt. Zur Befragung von Typ-2-Diabetikern in der Apotheke wurde im Voraus ein Fragebogen erstellt (siehe Anhang). Der im Rahmen dieser Arbeit erstellte Fragebogen beinhaltet Fragen zu folgenden Messgrößen:

- 1. Patientenangaben (Name, Adresse, Geburtsdatum)**
- 2. Angaben zum/ zu den behandelnden Arzt/ Ärzten**
- 3. Angaben zur Apotheke**
- 4. Basisgesundheitsdaten**
  - 4.1. Diabetestyp
    - Zeitpunkt der Diabetesdiagnose/ Erkrankungsdauer
  - 4.2. DMP/ Schulung
  - 4.3. Vitalwerte
    - HbA1c-Wert
    - BMI
    - Blutdruck
    - Nüchtern glukose
    - Gesamtcholesterin/ HDL/ LDL
    - Blutzuckerselbstmessung
    - Raucherstatus
    - weitere diagnostizierte Erkrankungen
  - 4.4. Angaben zur Medikation
    - Insulintherapie
- 5. Ereignisse (Blutzuckerentgleisungen, Krankenhausaufenthalte)**
- 6. Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität/ Quality of Life (QoL)**

#### **4.4.2. Einteilung der befragten Typ-2-Diabetiker in Gruppen**

Insgesamt 53 (13,87%) der 382 Typ-2-Diabetiker, deren Medikation bereits analysiert wurde, werden zusätzlich in der Apotheke befragt. Aufgrund unterschiedlicher antidiabetischer Therapieformen (mit/ ohne Hypoglykämiegefahr) werden die befragten Typ-2-Diabetiker in zwei Gruppen eingeteilt, deren Outcomes gegenübergestellt und miteinander verglichen.

##### **Gruppe 1**

Typ-2-Diabetiker mit erhöhtem Hypoglykämierisiko aufgrund ihrer antidiabetischen, insulinotrop wirksamen Medikation:

- Insulin
- Sulfonylharnstoffe
- Glinide
- Wirkstoffkombinationen, ggf. Therapieumstellungen.

##### **Gruppe 2**

Typ-2-Diabetiker ohne erhöhtes Hypoglykämierisiko aufgrund ihrer antidiabetischen Medikation:

- Metformin
- DPP-4-Inhibitoren und feste Kombinationen mit Metformin
- Glitazone
- Alpha-Glukosidasehemmer
- GLP-1-Analoga
- Wirkstoffkombinationen, ggf. Therapieumstellungen.

Die abgefragten und erfassten Messgrößen/ Parameter werden unterschiedlichen Überschriften zugeordnet und im Folgenden dargestellt. Gruppe 1 mit antidiabetischer Medikation, die mit erhöhter Hypoglykämiegefahr einhergeht, umfasst 32 (60,38%) der 53 befragten Typ-2-Diabetiker. Damit ist die Mehrzahl der in der Apotheke befragten Patienten aufgrund der antidiabetischen Medikation mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko behaftet.

Die 32 Typ-2-Diabetiker der Gruppe 1 sind durchschnittlich 70,53 Jahre alt. Die Standardabweichung beträgt 8,35. Die übrigen 21 Typ-2-Diabetiker in Gruppe 2 sind mit im Durchschnitt 68,20 Jahren 2,33 Jahre jünger. Die Standardabweichung liegt hier bei 10,75. Weitere Patientendaten sind in Tabelle 74 aufgeführt. Das Geschlechterverhältnis ist insgesamt nahezu ausgeglichen (49,06% weiblich).

Patientendaten			
	Gruppe 1 (%)	Gruppe 2 (%)	Gesamt (%)
Anzahl befragter Typ-2-Diabetiker	32 (60,38)	21 (39,62)	53 (100)
Davon weiblich [%]	53,15	42,86	49,06
Durchschnittsalter ± Stabw [Jahre]	70,53 ± 8,35	68,20 ± 10,75	69,63 ± 9,31
Minimum [Jahre]	53	50	50
Maximum [Jahre]	83	83	83
Bei Hausarzt in Behandlung	17 (53,13)	17 (80,95)	34 (64,15)
Bei Diabetologe in Behandlung	3 (9,38)	0	3 (5,66)
Sowohl bei HA als auch bei D in Behandlung	12 (37,5)	4 (19,05)	16 (30,19)
Regelmäßige Arztbesuche (1x im Quartal)	32 (100)	20 (95,24)	52 (98,11)
Diabetes-Diagnose bekannt seit > 10 Jahren	24 (75)	18 (85,71)	32 (60,38)
Im DMP „DMT2“ eingeschrieben	23 (71,88)	12 (57,14)	35 (66,04)
Schulung	26 (81,25)	14 (66,67)	40 (75,47)
BZ-Selbstmessung	31 (96,88)	17 (80,95)	48 (90,57)
Raucher	4 (12,50)	3 (14,29)	7 (13,21)

**Tabelle 74: Gruppeneinteilung der 53 befragten Typ-2-Diabetiker nach Therapieform mit/ ohne Hypoglykämierisiko und Darstellung der abgefragten Patientendaten**

Über die Hälfte der befragten Diabetiker beider Gruppen sind bei einem niedergelassenen Allgemeinmediziner (Hausarzt) in Behandlung. In Gruppe 2 sind es mit 80,95% noch deutlich mehr als in Gruppe 1 (53,13%). In Gruppe 1 werden deutlich mehr Patienten zusätzlich von einem Diabetologen therapiert (37,5% zu 19,5%) oder sie sind sogar ausschließlich in einer diabetologischen Schwerpunktpraxis in Behandlung. Das ist bei 3 Patienten der Gruppe 1 und bei keinem Patienten der Gruppe 2 der Fall. Das könnte unter anderem damit zusammenhängen, dass insgesamt 24 (75%) Typ-2-Diabetiker der Gruppe 1 entweder nur mit Insulin oder in Kombination mit Insulin therapiert werden und aufgrund der Therapieform oder einer ungenügenden Stoffwechseleinstellung ggf. von ihrem Hausarzt zu einem Facharzt überwiesen worden sind.

Die Frage nach regelmäßigen Arztbesuchen, unabhängig davon bei welchem Arzt die Diabetiker in Behandlung sind, wird so gut wie von allen (98,11%) befragten Patienten bestätigt. Bei 75% der Typ-2-Diabetiker in Gruppe 1 ist die Diabetesdiagnose bereits seit mindestens zehn Jahren bekannt.

In Gruppe 2 wissen mit 38,10% deutlich weniger Patienten schon länger als zehn Jahre von der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2.

Insgesamt mehr als die Hälfte (66,04%) der befragten Patienten sind über ihren behandelnden Arzt in einem Disease Management Programm für Typ-2-Diabetes (DMP) eingeschrieben. Bei den Hypoglykämiegefährdeten Diabetikern in Gruppe 1 sind es mit 71,88% noch deutlich mehr als in Gruppe 2 (57,14%). Sogar noch mehr Diabetiker (75,47%) haben schon einmal an einer DMP-Schulung oder an sonstigen Diabetes-Schulungen teilgenommen. Das zeigt, dass der Großteil der befragten Typ-2-Diabetiker ihre Erkrankung sehr ernst nimmt und Interesse an praktischem und theoretischem Wissen zum Typ-2-Diabetes hat.

Auch die Plasmaglukoseselbstmessung scheint für die befragten Typ-2-Diabetiker einen hohen Stellenwert zu haben. Insgesamt 80,95% der Diabetiker in Gruppe 2 und 96,88% der Diabetiker in Gruppe 1 mit erhöhtem Hypoglykämierisiko kontrollieren eigenständig ihren Blutzucker. Rauchen, das auch als kardiovaskulärer Risikofaktor gilt, bestätigen nur sieben (13,21%) Patienten.

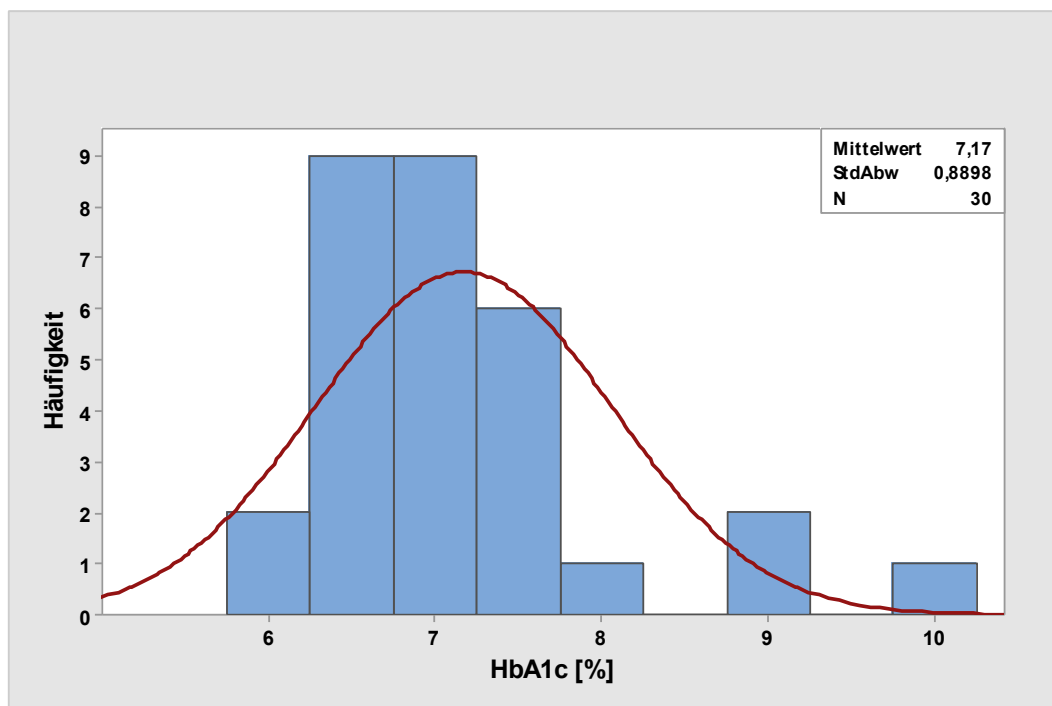
Die abgefragten Vitalwerte sind in Tabelle 75 dargestellt. Allerdings kennt nicht jeder befragte Typ-2-Diabetiker alle abgefragten Werte, so dass grundsätzlich mit angegeben wird, wie viele Patienten den entsprechenden Wert nicht kennen. Es wird jeweils nach dem zuletzt bestimmten Messwert gefragt.

<b>Vitalwerte</b>			
	<b>Gruppe 1 (%)</b>	<b>Gruppe 2 (%)</b>	<b>Gesamt (%)</b>
HbA1c [%]	7,17	6,9	7,07
HbA1c dem T2D nicht bekannt	2 (6,25)	4 (19,05)	6 (11,32)
BMI $\geq 30$ [kg/ m <sup>2</sup> ]	14 (43,75)	5 (23,81)	19 (35,85)
BMI nicht angegeben	5 (15,63)	2 (9,52)	7 (13,21)
Blutdruck systolisch $\geq 140$ [mmHg]	10 (31,25)	2 (9,52)	12 (22,64)
Blutdruck diastolisch $\geq 90$ [mmHg]	5 (15,63)	2 (9,52)	7 (13,21)
Blutdruck nicht angegeben	4 (12,5)	1 (4,76)	5 9,43
Nüchternglukose $\geq 110$ [mg/ dl]	15 (46,88)	10 (47,62)	25 (47,17)
Nüchternglukose nicht angegeben	6 (18,75)	7 (33,33)	13 24,53
Gesamtcholesterin $\geq 250$ [mg/ dl]	0	1 (4,76)	1 (1,89)
Gesamtcholesterin nicht bekannt	24 (75)	18 (85,71)	42 (79,25)

Triglyceride ≥ 150 [mg/ dl]	2 (6,25)	2 (9,52)	4 (7,55)
Triglyceride nicht bekannt	28 (87,5)	19 (90,48)	47 (88,68)
HDL < 40 [mg/ dl]	3 (9,38)	0	3 (5,66)
HDL nicht bekannt	26 (81,25)	19 (90,48)	45 (84,91)
LDL > 160 [mg/ dl]	0	0	0
LDL nicht bekannt	26 (81,25)	19 (90,48)	45 (84,91)

**Tabelle 75: Vitalwerte der 53 befragten Typ-2-Diabetiker**

Der HbA1c-Wert ist von 47 (88,68%) der 53 befragten Patienten bekannt und im Mittel bei beiden Gruppen identisch (Gruppe 1: 7,17%; Gruppe 2: 6,9%). Die genaue Verteilung der angegebenen HbA1c-Werte ist nachfolgend in Form von Histogrammen dargestellt.



**Abbildung 84: Histogramm zur Verteilung der HbA1c-Werte [%] von insgesamt 30 Typ-2-Diabetikern der Gruppe 1**

Der mittlere HbA1c-Wert der 30 Typ-2-Diabetiker mit erhöhtem Hypoglykämierisiko (Gruppe 1) liegt bei 7,17% und entspricht somit den Leitlinienempfehlungen. Die Standardabweichung liegt bei 0,89. Der niedrigste Wert liegt bei 6,2% und der höchste bei 10%. In Gruppe 2 geben 17 (80,95%) der insgesamt 21 befragten Diabetiker ihren zuletzt gemessenen HbA1c-Wert an. Der mittlere Wert liegt bei 6,9%, wobei der niedrigste Wert bei 6,1% und der höchste bei 8% liegen. Hier beträgt die Standardabweichung 0,48 (siehe Abbildung 85, Seite 197).



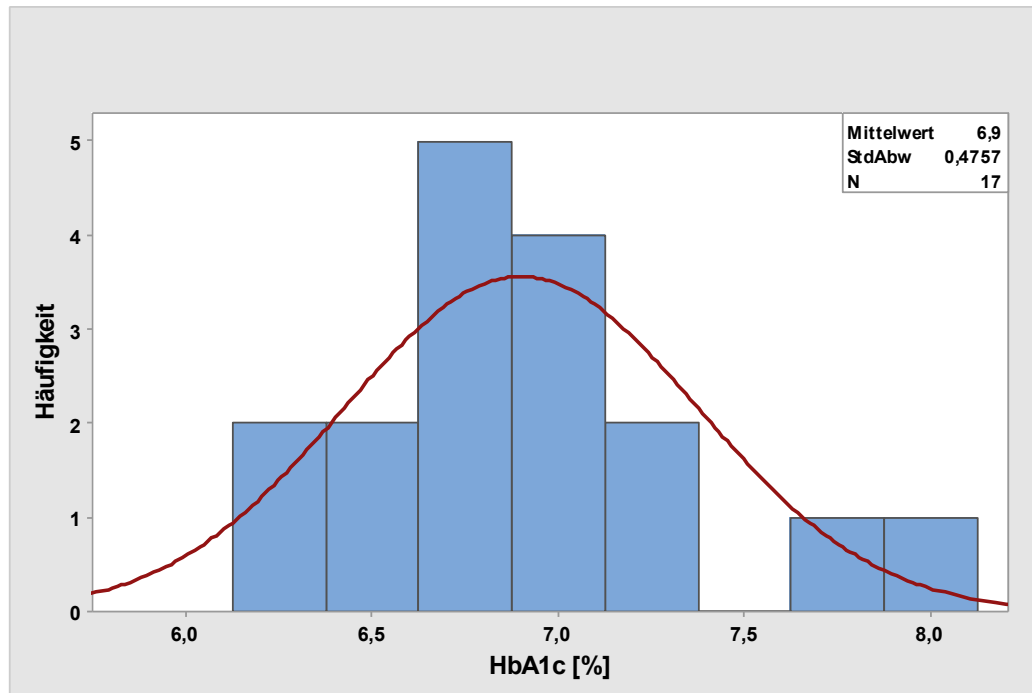


Abbildung 85: Histogramm zur Verteilung der HbA1c-Werte [%] von insgesamt 17 Typ-2-Diabetikern der Gruppe 2

Zur Untersuchung eines statistisch signifikanten Unterschiedes bei den angegebenen HbA1c-Werten der beiden befragten Diabetikergruppen wird ein t-Test durchgeführt sowie der Mittelwert der HbA1c-Werte und die Konfidenzintervalle graphisch dargestellt.

#### t-Test und KI bei zwei Stichproben: HbA1c [%] Gruppe 1; HbA1c [%] Gruppe 2

t-Test bei zwei Stichproben für HbA1c [%] Gruppe 1 vs. HbA1c [%] Gruppe 2

	N	Mittelwert	StdAbw	SE des Mittelwerts
HbA1c [%] Gruppe 1	30	7,170	0,890	0,16
HbA1c [%] Gruppe 2	17	6,900	0,476	0,12

Differenz =  $\mu$  (HbA1c [%] Gruppe 1) -  $\mu$  (HbA1c [%] Gruppe 2)

Schätzwert für Differenz: 0,270

95%-KI für Differenz: (-0,132; 0,672)

t-Test der Differenz = 0 (vs.  $\neq$ ): t-Wert = 1,36 p-Wert = 0,182 DF= 44

Das Ergebnis des t-Tests mit einem p-Wert von 0,182 beweist, dass es bei den HbA1c-Werten der beiden Gruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied gibt.

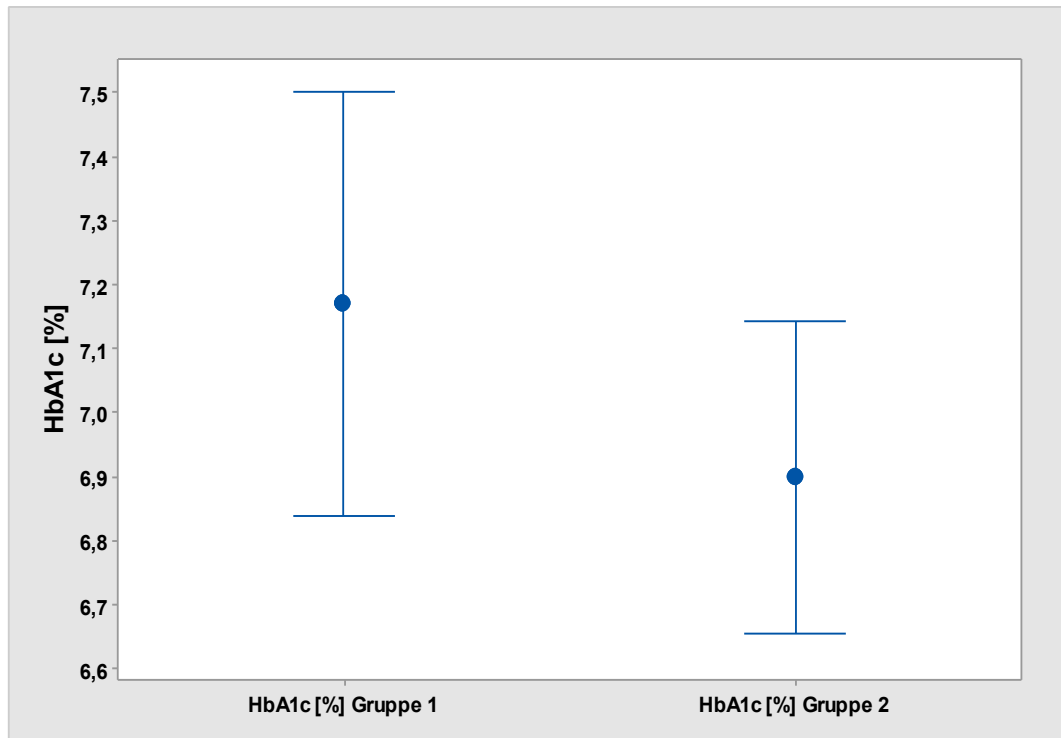


Abbildung 86: Fehlerbalkendiagramm der HbA1c-Werte [%] von Gruppe 1 und Gruppe 2

Das Fehlerbalkendiagramm in Abbildung 86 stellt den bereits durch den t-Test bewiesenen, nicht signifikanten Unterschied der HbA1c-Werte der beiden befragten Gruppen graphisch dar.

Der Body-Mass-Index (BMI) ist eine Maßzahl für die Bewertung des Körpergewichtes eines Menschen in Relation zu seiner Körpergröße und wird folgendermaßen berechnet:

$$\text{BMI} = m / l^2$$

Wobei  $m$  die Körpermasse (in Kilogramm) und  $l$  die Körpergröße (in Metern) angibt. Nach kategorischer Einteilung der WHO [145] bedeutet ein BMI von  $\geq 25$ , dass die Person übergewichtig und ein BMI von  $\geq 30$ , dass sie adipös ist. Da beim Typ-2-Diabetes Übergewicht als Risikofaktor und im Rahmen des metabolischen Syndroms eine wesentliche Rolle spielt, wird der BMI auch im Fragebogen erfasst. Insgesamt 38,85% der 53 befragten Typ-2-Diabetiker sind demnach adipös. Mit 43,75% gibt es in Gruppe 1 mehr adipöse Typ-2-Diabetiker als in Gruppe 2 (23,81%). Das könnte mit den insulinotropen Therapieformen in dieser Gruppe zusammenhängen. Von sieben (13,21%) Patienten ist der BMI nicht bekannt.

Sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck liegt bei mehr Patienten der Gruppe 1 (31,25% und 15,63%) über den in der Leitlinie als Hypertonie Grad 1 bezeichneten Werten [112] im Vergleich zu Gruppe 2 (jeweils 9,52%). Lediglich 5 (9,43%) haben ihre Blutdruckwerte nicht angegeben. Die abgefragten Lipidwerte, wie das Gesamtcholesterin, die Triglyceride, das HDL und LDL hingegen sind den meisten befragten Typ-2-Diabetikern nicht bekannt. Von den wenigen Patienten, die ihre Lipidwerte angegeben haben, liegen jedoch die Werte meist im Normbereich. Erhöhte Nüchternplasmaglukosewerte kommen mit 46,88% in Gruppe 1 und 47,62% in Gruppe 2 in beiden Gruppen ungefähr gleich häufig vor.

In welcher Gruppe bzw. unter welcher Therapieform (mit / ohne Hypoglykämiegefahr) die Patienten häufiger von akuten und (kardio-) vaskulären Ereignissen berichten, ist in Tabelle 76 dargestellt.

<b>Ereignisse</b>			
	<b>Gruppe 1 (%)</b>	<b>Gruppe 2 (%)</b>	<b>Gesamt (%)</b>
Krankenhausaufenthalt aufgrund des Diabetes	14 (43,75)	1 (4,76)	15 (28,30)
Regelmäßige Blutzuckerentgleisungen	18 (56,25)	2 (9,52)	20 (37,74)
Hypoglykämie	10 (31,25)	1 (4,76)	11 (20,57)
Hyperglykämie > 140 [mg/dl] 2h postprandial	2 (6,15)	1 (4,76)	3 (5,66)
Hypo- und Hyperglykämie	6 (18,75)	0	6 (11,32)
Chronische Wunde	2 (6,25)	0	2 (3,77)
Folgeschäden Diabetes	16 (50)	1 (4,76)	17 (32,08)

**Tabelle 76: Ereignisse der 53 befragten Typ-2-Diabetiker**

Deutlich mehr Patienten (56,25%) der Gruppe 1 berichten von regelmäßigen Blutzuckerentgleisungen (Gruppe 2: 9,52%). Bei 43,75% der Patienten mit insulinotropen Antidiabetika hat eine schwere Stoffwechselentgleisung bereits schon mindestens einmal zu einer Krankenhauseinweisung geführt. In Gruppe 2 berichtet davon nur ein Patient. Insbesondere über das Auftreten von Hypoglykämien berichten die meisten Patienten (31,25%) in Gruppe 1.

Aufgrund der individuellen Wahrnehmung einer Hypoglykämie ist es schwierig, einheitliche Werte zu definieren. Die ADA hat den Blutglukose-Grenzwert auf 70 mg/dl oder 3,88 mmol/l festgesetzt (Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia, Diabetes Care 28, 2005) [97]. Daher wird auch im Fragebogen auf einen konkreten Wert verzichtet. Es ist zumindest dann von einer Hypoglykämie auszugehen, sobald die typischen autonomen Anzeichen wie Schwitzen, Zittern, Heißhunger und Herzklopfen beim Patienten auftreten und wahrgenommen werden.

Bereits 50% der befragten Typ-2-Diabetiker in Gruppe 1 beschreiben zudem anfängliche oder bereits ärztlich diagnostizierte Folgeschäden an Auge, Niere oder Füßen. In Gruppe 2 beschreibt lediglich ein Patient (4,76%) bekannte Folgeschäden. Das verdeutlicht, dass das häufigere Auftreten von Hypoglykämien bei einer Insulintherapie oder einer Therapie mit insulinotrop und glukoseunabhängig wirksamen Substanzen mit dem Auftreten von vaskulären Komplikationen in Verbindung steht.

<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL)</b>			
	<b>Gruppe 1 (%)</b>	<b>Gruppe 2 (%)</b>	<b>Gesamt (%)</b>
Kommen Sie gut mit der Erkrankung DMT2 zurecht?	29 (90,63)	21 (100)	50 (94,34)
Kommen Sie gut mit der Medikation zurecht?	31 (96,88)	21 (100)	52 (98,11)
Bewertung der Alltagssituation (Schulnote), Mittelwert	2,7	2,14	2,48

**Tabelle 77: Lebensqualität der 53 Typ-2-Diabetiker**

Die im Fragebogen gestellten Fragen zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind in Tabelle 78 dargestellt. Als Gesundheitsbezogene Lebensqualität („Quality of Life“) wird das Ausmaß des Wohlbefindens im körperlichen, psychischen, sozialen und funktionellen Bereich verstanden. Sie ist die Übereinstimmung zwischen erwünschter und tatsächlicher Befindlichkeit [146].

Insgesamt 94,34% der 53 befragten Typ-2-Diabetiker geben an, gut mit der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 zurechtzukommen. 52 Patienten sind auch mit ihrer aktuellen Medikation zufrieden. Die Alltagssituation mit der Erkrankung wird durchschnittlich gut bewertet. Mit einer Durchschnittsnote von 2,14 bewerten die Diabetiker ihre Situation noch etwas besser als die Diabetiker der Gruppe 1. Hier ist die Durchschnittsnote eine 2,7. Die etwas schlechtere Bewertung könnte mit der Insulintherapie zusammenhängen. Eine Insulintherapie stellt für viele, insbesondere ältere, Patienten oft eine besondere Herausforderung dar.

#### **4.4.3. Altersabhängige Subgruppen**

Damit das (kardio-) vaskuläre Risiko eines Diabetikers so gering wie möglich gehalten und das Entstehen von Folgeschäden möglichst lange hinausgezögert werden kann, sollten insbesondere jüngere Typ-2-Diabetiker (nach Definition der WHO < 65 Jahren) zwar normnah, aber unter Vermeidung von Hypoglykämien therapiert werden. Während es bislang keine Evidenz dafür gibt, dass eine Korrektur zu hoher Blutzuckerwerte das mit einem Typ-2-Diabetes einhergehende kardiovaskuläre Risiko senkt, weisen neue Daten auf eine Erhöhung dieses Risikos durch eine intensive glukozentrische Therapie mit häufiger auftretenden Hypoglykämien hin [53], [54], [55], [98].

Die befragten Patienten werden zur Untersuchung ihres kardiovaskulären Risikos, dem Alter entsprechend, jeweils in zwei Subgruppen (pro Gruppe zwei Subgruppen mit Diabetikern jünger und älter als 65 Jahre) eingeteilt (siehe Tabelle 78, Seite 201). In Gruppe 1 überwiegt der weibliche Anteil mit 53,13%, in Gruppe 2 sind es mit 57,14% mehr Männer.

Patientendaten				
	Gruppe 1 (%)		Gruppe 2 (%)	
Alter [Jahre]	< 65	> 65	< 65	> 65
Anzahl Typ-2-Diabetiker	9 (23,13)	23 (71,88)	10 (47,62)	11 (52,38)
Bei Hausarzt in Behandlung	2 (22,22)	15 (65,22)	7 (70)	10 (90,91)
Bei Diabetologe in Behandlung	1 (11,11)	2 (8,70)	0	0
Sowohl bei HA als auch bei D in Behandlung	6 (66,67)	7 (30,43)	4 (40)	4 (36,36)
Regelmäßige Arztbesuche (1x im Quartal)	9 (100)	23 (100)	10 (100)	10 (90,91)
Diabetes-Diagnose bekannt seit > 10 Jahren	5 (55,56)	19 (82,61)	4 (40)	4 (36,36)
Im DMP eingeschrieben	8 (88,89)	15 (65,22)	6 (60)	6 (54,55)
Schulung	9 (100)	18 (78,26)	9 (90)	5 (45,45)
Plasmaglukoseselbstmessung	9 (100)	22 (95,65)	7 (70)	10 (90,91)
Raucher	2 (22,22)	2 (8,7)	3 (30)	0

Tabelle 78: Patientendaten der 53 befragten Typ-2-Diabetiker in Abhängigkeit des Alters

Während in Gruppe 2 mit Therapieformen ohne Hypoglykämiegefahr das Verhältnis älterer (52,38%) und jüngerer (47,62%) Patienten relativ ausgeglichen ist, ist in Gruppe 1 mit insulinotropen Antidiabetika und Insulintherapien die Mehrzahl (71,88%) der Diabetiker älter als 65 Jahre. Auffällig ist, dass von den jüngeren Typ-2-Diabetikern der Gruppe 1 die meisten Patienten (66,67%) sowohl bei einem Hausarzt als auch bei einem Diabetologen in Behandlung sind. Das kann auf eine instabile Stoffwechsellage hindeuten, sodass sich die Patienten direkt zu einem Facharzt in Behandlung begeben haben, oder dass ihr Hausarzt sie überwiesen hat und bei sechs Patienten unter anderem eine Therapie mit Insulin notwendig wurde.

Regelmäßige Arztbesuche finden unabhängig vom Alter statt. Die Diagnose eines manifesten Typ-2-Diabetes seit mindestens 10 Jahren ist bei Gruppe 1 erwartungsgemäß mit 82,61% bei den älteren Patienten häufiger der Fall. In Gruppe 2 sind die jüngeren Patienten ungefähr gleich häufig bereits seit mindestens 10 Jahren an Diabetes erkrankt wie die Patienten, die älter sind als 65 Jahre.

In beiden Gruppen sind mehr jüngere Diabetiker im DMP für Diabetes mellitus Typ 2 eingeschrieben und geben auch häufiger an, schon einmal an einer Schulung teilgenommen zu haben.

Plasmaglukoseselbstkontrollen werden erwartungsgemäß am häufigsten von Typ-2-Diabetikern mit insulinotropen Therapieformen oder Insulintherapie durchgeführt. Bei den unter 65-jährigen sind es sogar alle Patienten, die zu Hause ihren Blutzucker selbst messen, was im Hinblick auf das erhöhte Hypoglykämierisiko sehr von Vorteil ist.

Die Patienten haben dadurch eine bessere Kontrolle über ihren Plasmaglukosespiegel, können Blutzuckerspitzen besser vermeiden und können beim Auftreten von Hypo- und Hyperglykämien entsprechend schnell reagieren. Die Vitalwerte der befragten Patienten in Abhängigkeit des Alters sind in Tabelle 79 dargestellt.

Vitalwerte				
	Gruppe 1 (%)		Gruppe 2 (%)	
Alter [Jahre]	< 65	> 65	< 65	> 65
Mittleres HbA1c [%]	7,86	6,88	7,21	6,62
BMI $\geq 30$ [kg/ m <sup>2</sup> ]	6 (66,67)	8 (34,78)	4 (40)	1 (9,09)
Blutdruck systolisch $\geq 140$ [mmHg]	2 (22,22)	8 (34,78)	0	2 (18,18)
Blutdruck diastolisch $\geq 90$ [mmHg]	2 (22,22)	3 (13,04)	1 (10)	1 (9,09)
Nüchternglukose $\geq 110$ [mg/ dl]	3 (33,33)	12 (52,17)	6 (60)	4 (36,36)
Gesamtcholesterin $\geq 250$ [mg/ dl]	0	0	1 (10)	0
Triglyceride $\geq 150$ [mg/ dl]	1 (11,11)	1 (4,35)	2 (20)	0
HDL < 40 [mg/ dl]	2 (22,22)	1 (4,35)	0	0
LDL > 160 [mg/ dl]	0	0	0	0

Tabelle 79: Vitalwerte der 53 befragten Typ-2-Diabetiker in Abhängigkeit des Alters

Auffällig ist, dass in jeweils beiden Gruppen die ältere (> 65 Jahren) Subgruppe im Mittel einen niedrigeren HbA1c-Wert angibt, als die jüngere (< 65 Jahren). Da es bislang keinen wissenschaftlich belegten Beweis dafür gibt, dass eine Korrektur zu hoher Blutzuckerwerte das kardiovaskuläre Risiko senkt, ist auch der mittlere HbA1c-Wert von 7,86% der unter 65-Jährigen Typ-2-Diabetiker in Gruppe 1 akzeptabel, insbesondere wenn dadurch das Auftreten von Hypoglykämien vermieden werden kann. Die folgende Abbildung zeigt die genaue Verteilung der von den Patienten im Fragebogen angegebenen HbA1c-Werte.

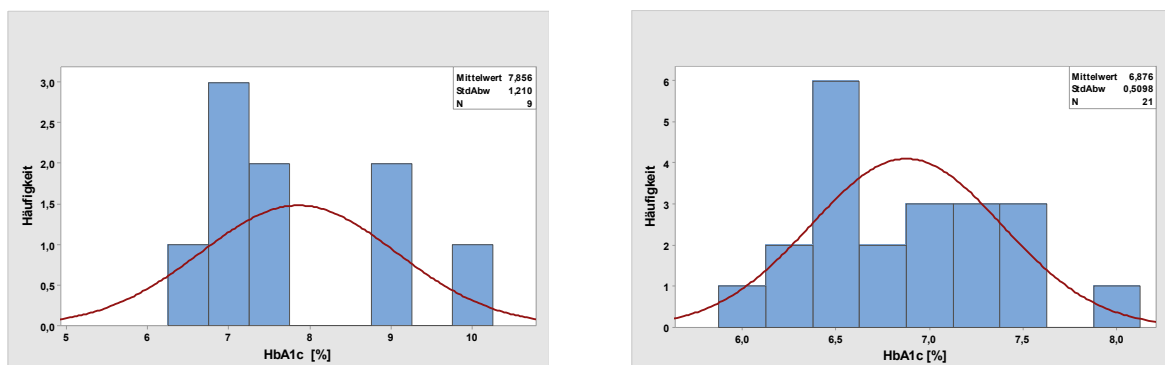


Abbildung 87: Verteilung der HbA1c-Werte der Typ-2-Diabetiker in Gruppe 1 mit insulinotropen Antidiabetika und Insulintherapie in Abhängigkeit des Alters (links: < 65 Jahre; rechts: > 65 Jahre)

Abbildung 87 lässt erkennen, dass die jüngeren Typ-2-Diabetiker der Gruppe 1 höhere HbA1c-Werte bei der Befragung angeben. In der Regel sollte bei jüngeren Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen eine normoglykämische Stoffwechsellage angestrebt werden, das bedeutet ein HbA1c-Wert von  $< 6,5\%$  kann durchaus indiziert sein. Allerdings sollte hier das erhöhte Hypoglykämierisiko durch die Therapie mit insulinotropen Antidiabetika und Insulin berücksichtigt werden. Überprüft man die beiden altersabhängigen Subgruppen innerhalb Gruppe 1 auf statistische Signifikanz, lässt das Fehlerbalkendiagramm in Abbildung 88 bereits vermuten, dass es zwischen den durchschnittlichen HbA1c-Werten der unter 65-Jährigen (7,86%) und den Diabetikern, die älter als 65 Jahre sind (6,88%), einen statistisch signifikanten Unterschied gibt.

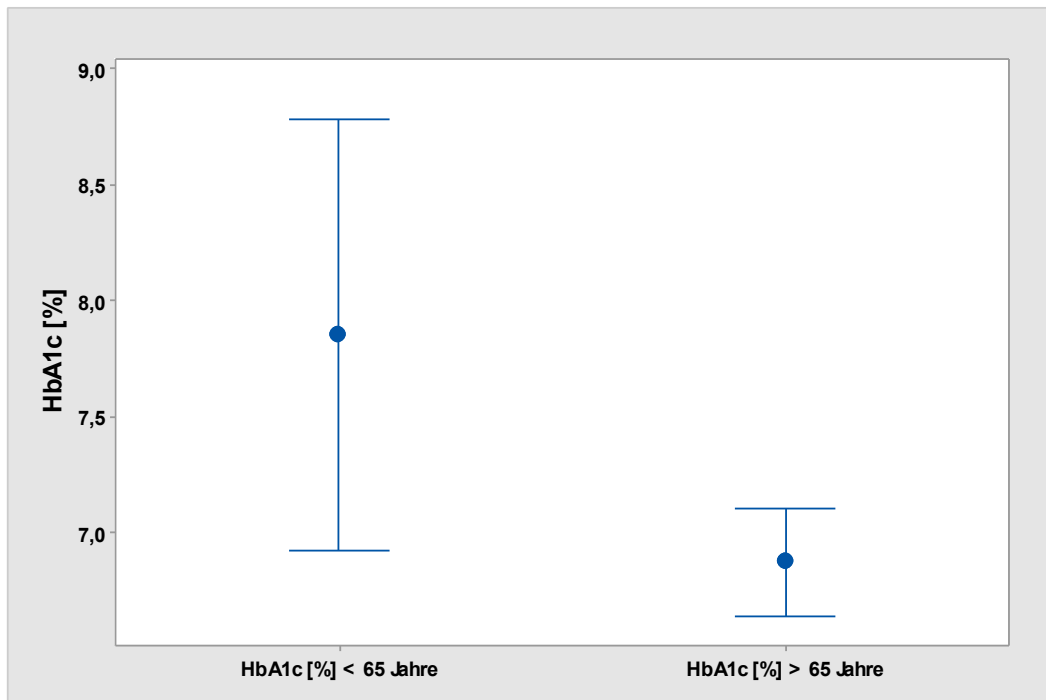


Abbildung 88: Fehlerbalkendiagramm der HbA1c-Werte [%] der Typ-2-Diabetiker < 65 und > 65 Jahre in Gruppe 1

Zur Verifizierung dient der t-Test:

#### t-Test und KI bei zwei Stichproben: HbA1c [%] < 65 Jahre; HbA1c [%] > 65 Jahre

t-Test bei zwei Stichproben für HbA1c [%] < 65 Jahre vs. HbA1c [%] > 65 Jahre

	N	Mittelwert	StdAbw	SE des Mittelwerts
HbA1c [%] < 65 Jahre	9	7,86	1,21	0,40
HbA1c [%] > 65 Jahre	21	6,876	0,510	0,11

Differenz =  $\mu$  (HbA1c [%] < 65 Jahre) -  $\mu$  (HbA1c [%] > 65 Jahre)

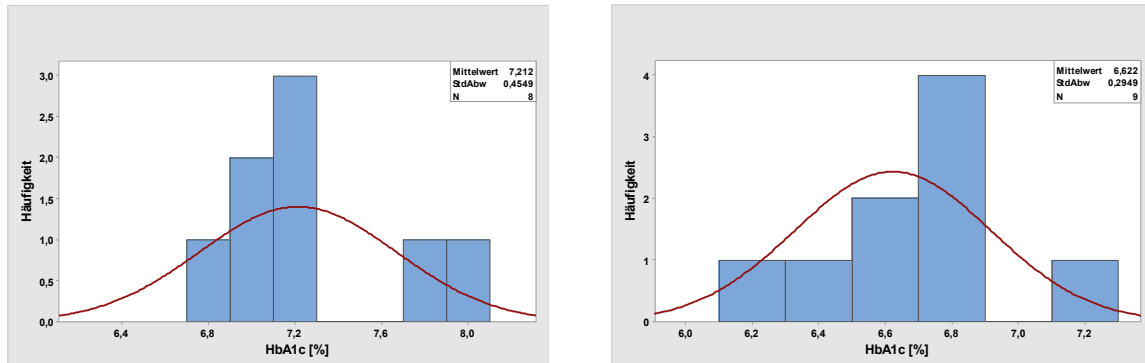
Schätzwert für Differenz: 0,979

95%-KI für Differenz: (0,033; 1,926)

t-Test der Differenz = 0 (vs.  $\neq$ ): t-Wert = 2,34 p-Wert = 0,044 DF= 9

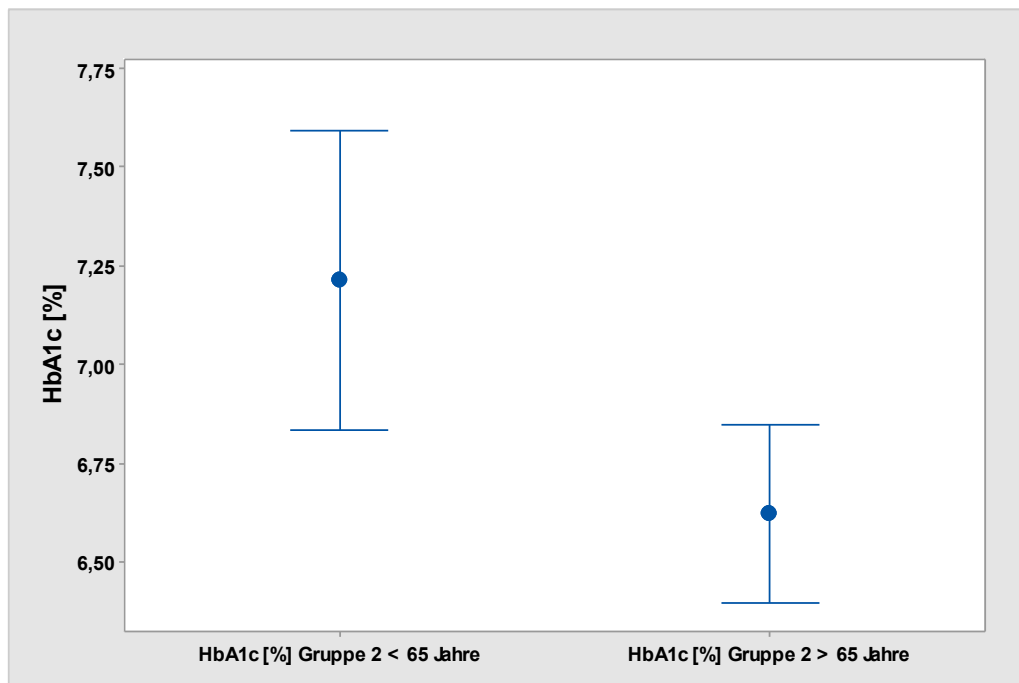
Mit einem p-Wert von 0,044 beweist der t-Test den statistisch signifikanten Unterschied der durchschnittlichen HbA1c-Werte der unter und über 65-jährigen Typ-2-Diabetiker mit erhöhter Hypoglykämiegefahr (Gruppe 1) aufgrund der antidiabetischen Medikation.

In Gruppe 2 sind die HbA1c-Werte sowohl bei den jüngeren als auch bei den älteren Typ-2-Diabetikern niedriger als in Gruppe 1. Dennoch ist auch hier das mittlere angegebene HbA1c der unter 65-Jährigen mit 7,21% höher als bei den Patienten, die älter sind als 65 Jahre (6,62%). Bei den hier befragten Typ-2-Diabetikern sind dementsprechend hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos die Patienten der Gruppe 2 besser eingestellt. Die Verteilung der HbA1c-Werte der Patienten in Gruppe 2 ist in Abbildung 89 dargestellt.



**Abbildung 89: Verteilung der HbA1c-Werte der Typ-2-Diabetiker in Gruppe 2 mit Antidiabetika ohne Hypoglykämiegefahr in Abhängigkeit des Alters (links: < 65 Jahre; rechts: > 65 Jahre)**

Das Fehlerbalkendiagramm in Abbildung 90 mit einem 95 prozentigen Konfidenzintervall lässt, wie bei Gruppe 1, auf einen statistisch signifikanten Unterschied bei den durchschnittlichen HbA1c-Werten der beiden Subgruppen schließen.



**Abbildung 90: Fehlerbalkendiagramm der HbA1c-Werte [%] der Typ-2-Diabetiker < 65 und > 65 Jahre in Gruppe 2**

Auch hier zeigt der t-Test mit einem p-Wert von 0,010 einen statistisch signifikanten Unterschied der durchschnittlichen HbA1c-Werte in Gruppe 2.



**t-Test und KI bei zwei Stichproben: HbA1c [%] Gruppe 2 < 65 ; HbA1c [%] Gruppe 2 > 65**

t-Test bei zwei Stichproben für HbA1c [%] Gruppe 2 < 65 Jahre vs. HbA1c [%] Gruppe 2 > 65 Jahre

	N	Mittelwert	StdAbw	SE des Mittelwerts
HbA1c [%] Gruppe 2 < 65	8	7,212	0,455	0,16
HbA1c [%] Gruppe 2 > 65	9	6,622	0,295	0,098

Differenz =  $\mu$  (HbA1c [%] Gruppe 2 < 65 Jahre) -  $\mu$  (HbA1c [%] Gruppe 2 > 65 Jahre)

Schätzwert für Differenz: 0,590

95%-KI für Differenz: (0,175; 1,005)

t-Test der Differenz = 0 (vs.  $\neq$ ): t-Wert = 3,13 p-Wert = 0,010 DF= 11

Eine statistische Auswertung zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 mit der gleichen Altersstruktur (< 65 und > 65 Jahre) ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied und wird deshalb nicht explizit dargestellt.

Von regelmäßigen Blutzuckerentgleisungen, vor allem Hypoglykämien und Krankenhausaufenthalten aufgrund des Diabetes berichten Typ-2-Diabetiker, die jünger sind als 65 Jahre und mit insulinotropen Antidiabetika oder Insulin therapiert werden, am häufigsten (siehe Tabelle 80).

Ereignisse				
	Gruppe 1 (%)		Gruppe 2 (%)	
Alter [Jahre]	< 65	> 65	< 65	> 65
Krankenhausaufenthalt aufgrund des Diabetes	5 (55,56)	9 (39,13)	1 (10)	0
Regelmäßige Blutzuckerentgleisungen	6 (66,67)	12 (52,17)	1 (10)	1 (9,0)
Hypoglykämie	3 (33,33)	7 (30,43)	1 (10)	0
Hyperglykämie	1 (11,11)	1 (4,35)	0	1 (9,09)
Hypo- und Hyperglykämie	2 (22,22)	4 (17,39)	0	0
Chronische Wunden	1 (11,11)	1 (4,35)	0	0
Folgeschäden Diabetes	4 (44,44)	12 (52,17)	1 (10)	0

**Tabelle 80: Ereignisse der 53 befragten Typ-2-Diabetiker in Abhängigkeit des Alters**

Zwei Patienten der Gruppe 1 berichten sogar von einer chronischen Wunde. Weitere mikro- und makrovaskuläre Folgeschäden sind bei den älteren Patienten der Gruppe 1 am häufigsten. Hier berichten mehr als die Hälfte (52,17%) der 23 befragten Typ-2-Diabetiker von anfänglichen oder bereits diagnostizierten Komplikationen, die mit dem Diabetes in Zusammenhang stehen. Bei 44% der unter 65-Jährigen sind bereits ebenfalls Anzeichen von Folgeschäden zu erkennen oder es liegen bereits ärztlich diagnostizierte Folgeschäden an den Gefäßen vor. Diese Ergebnisse bestätigen die aktuelle Datenlage und fordern den vermehrten Einsatz von Pharmakotherapien, die einen positiven Effekt auf das kardiovaskuläre Risiko haben.

Fragt man die Patienten, ob sie gut mit der Erkrankung und ihrer aktuellen Medikation zurechtkommen, fällt das Ergebnis sowohl bei den jüngeren als auch bei den älteren Patienten durchweg positiv aus (siehe Tabelle 81).

<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL)</b>				
	<b>Gruppe 1 (%)</b>		<b>Gruppe 2 (%)</b>	
Alter [Jahre]	< 65	> 65	< 65	> 65
Kommen Sie gut mit der Erkrankung DMT2 zurecht?	8 (88,89)	21 (91,30)	10 (100)	11 (100)
Kommen Sie gut mit der Medikation zurecht?	8 (88,89)	23 (100)	10 (100)	11 (100)
Bewertung der Alltagssituation (Schulnote), Mittelwert	3,14	2,52	2,35	1,95

**Tabelle 81: Lebensqualität der 53 befragten Typ-2-Diabetiker in Abhängigkeit des Alters**

Die Alltagssituation mit der Erkrankung Diabetes Typ 2 bewerten allerdings die jüngeren Typ-2-Diabetiker in Gruppe 1 mit einer durchschnittlichen Schulnote von 3,14 am schlechtesten.

#### 4.4.4. Diabetesdauer

Eine aktuelle Metanalyse, die die ACCORD-, ADAVANCE, VADT- und UKPDS-Studie [147] einschließt, kommt zu folgendem Ergebnis: Eine intensive Blutzuckersenkung führt nur geringfügig zur Reduktion von MACE (major adverse cardiac events), auch Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität waren nicht signifikant vermindert [70]. Es kam lediglich zu einer deutlichen und signifikanten Zunahme schwerer Hypoglykämien.

Eine Subgruppenanalyse deutet darauf hin, dass lediglich Patienten mit einer kurzen Diabetesdauer und fehlenden Hinweisen auf eine makrovaskuläre Erkrankung mehr von einer intensiven Blutzuckersenkung profitieren könnten. Diese Vermutung wird durch das Ergebnis der UKPDS-Follow-up-Studie unterstützt, in der sich herausstellte, dass eine bessere Blutzuckereinstellung in den ersten 10 Jahren der Erkrankung zu signifikant weniger Herzinfarkten nach insgesamt 30 Jahren führt [70].

Nachfolgend werden die 53 zusätzlich befragten Typ-2-Diabetiker in Abhängigkeit ihrer Diabetesdauer eingeteilt und hinsichtlich der Blutzuckereinstellung (HbA1c-Wert) miteinander verglichen. Bei insgesamt 60% der befragten Patienten ist die Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 bereits seit mindestens 10 Jahren bekannt (siehe Tabelle 82, Seite 207).

	Typ-2-Diabetiker mit bekannter Diabetesdiagnose < 10 Jahren (%)	Typ-2-Diabetiker mit bekannter Diabetesdiagnose > 10 Jahren (%)
Anzahl Typ-2-Diabetiker	21 (39,62)	32 (60,38)
Durchschnittlicher HbA1c-Wert [%]	7,17	7,03
HbA1c dem T2D nicht bekannt	6 (28,57)	0
Krankenhausaufenthalt aufgrund des Diabetes	3 (14,29)	12 (37,50)
Regelmäßige Blutzuckerentgleisungen	4 (19,05)	16 (50)
Hypoglykämie	3 (14,29)	8 (25)
Hyperglykämie	0	3 (9,38)
Hypo- und Hyperglykämie	1 (4,76)	5 (15,63)
Chronische Wunde	1 (4,76)	1 (3,13)
Folgeschäden Diabetes	1 (4,76)	16 (50)

**Tabelle 82: Kardiologischer Nutzen der Blutzuckersenkung in Abhängigkeit von der Diabetesdauer**

Vergleicht man die beiden Diabetikergruppen in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer hinsichtlich der Blutzuckereinstellung und des Auftretens von Komplikationen, ist Folgendes festzustellen: Typ-2-Diabetiker mit kurzer Diabetesdauer, die von einer besseren Blutzuckereinstellung profitieren könnten, haben im Mittel einen HbA1c-Wert von 7,17%. Patienten, die bereits länger an Diabetes erkrankt sind und hinsichtlich des Auftretens vaskulärer Ereignissen nachweislich nicht von einer besseren Blutzuckereinstellung profitieren, haben im Mittel einen HbA1c-Wert von 7,03% unter Akzeptanz von regelmäßig auftretenden Hypoglykämien bei 25% der 32 befragten Typ-2-Diabetiker.

Bei 50% der befragten Typ-2-Diabetiker mit langer Krankheitsdauer sind bereits Folgeschäden an den Gefäßen vorhanden. Die Erkenntnisse aus ACCORD, ADVANCE und VADT lassen sich somit auch auf die befragte Diabetikergruppe im Versorgungsalltag übertragen: Typ-2-Diabetiker mit langer Krankheitsdauer profitieren im Hinblick auf Folgeschäden nicht von einer im Mittel mit einem HbA1c-Wert von 7,0% guten Blutzuckereinstellung. Es treten in dieser Gruppe deutlich häufiger Blutzuckerentgleisungen, insbesondere Hypoglykämien, Krankenhausaufenthalte und Folgeschäden auf.

Zudem ist aus einer Metaanalyse von acht RCTs [70] bekannt, dass eine intensivierte Blutzuckereinstellung das Auftreten und den Verlauf einer Herzinsuffizienz nicht beeinflussen kann. Kardiologisch bedeutsam ist vor allem eine gute Einstellung des Blutzuckers in frühen Phasen der Diabeteserkrankung [70].

#### 4.4.5. Vergleich Hausarzt/ Diabetologe

Der Großteil (64,15%) der insgesamt 53 befragten Typ-2-Diabetiker ist ausschließlich bei einem Allgemeinmediziner (Hausarzt) in Behandlung. Nur drei (5,66%) Patienten mit insulinotropen antidiabetischen Therapieformen oder Insulintherapie werden ausschließlich in einer diabetologischen Schwerpunktpraxis therapiert. Insgesamt 16 (30,19%) Typ-2-Diabetiker geben bei der Befragung an, sowohl von einem Hausarzt als auch von einem Diabetologen therapiert zu werden. Nachfolgend wird untersucht, ob es in Abhängigkeit des Therapeuten hinsichtlich der Vitalwerte, des Auftretens von Ereignissen und der Lebensqualität Unterschiede bei den Typ-2-Diabetikern gibt (siehe Tabelle 83).

Vitalwerte			
	Hausarzt (%)	Diabetologe (%)	Hausarzt + Diabetologe (%)
Anzahl Typ-2-Diabetiker	34 (64,15)	3 (5,66)	16 (30,19)
Alter [Jahr]	71,41	71	65,33
Geschlecht [weiblich]	16 (47,06)	2 (66,67)	8 (50)
HbA1c [%]	6,84	7,57	7,39
HbA1c nicht bekannt	6 (17,65)	0	0
BMI $\geq 30$ [kg/m <sup>2</sup> ]	7 (20,59)	1 (33,33)	11 (68,75)
BMI nicht angegeben	4 (11,76)	2 (66,67)	1 (6,25)
Blutdruck systolisch $\geq 140$ [mmHg]	7 (20,59)	1 (33,33)	4 (25)
Blutdruck diastolisch $\geq 90$ [mmHg]	5 (14,71)	0	2 (12,5)
Blutdruck nicht angegeben	3 (8,82)	0	2 (12,5)
Nüchternglukose $\geq 110$ [mg/dl]	16 (47,06)	1 (33,33)	8 (50)
Nüchternglukose nicht bekannt	8 (23,53)	2 (66,67)	3 (18,75)
Gesamtcholesterin $\geq 250$ [mg/dl]	0	0	1 (6,25)
Gesamtcholesterin nicht bekannt	30 (88,34)	2 (66,67)	10 (62,5)
Triglyceride $\geq 150$ [mg/dl]	2 (5,88)	0	2 (12,5)
Triglyceride nicht bekannt	31 (58,49)	3 (100)	13 (81,25)

HDL < 40 [mg/dl]	2 (5,88)	1 (33,33)	0
HDL nicht bekannt	30 (88,24)	2 (66,67)	13 (81,25)
LDL > 160 [mg/dl]	0	0	0
LDL nicht bekannt	30 (88,24)	2 (66,67)	13 (81,25)

**Tabelle 83: Vitalwerte der 53 befragten Typ-2-Diabetiker in Abhängigkeit des behandelnden Arztes**

Mit im Mittel 65,33 Jahren sind die Typ-2-Diabetiker, die sowohl bei einem Hausarzt als auch bei einem Diabetologen in Behandlung sind, am jüngsten. Der weibliche Anteil ist mit 66,67% bei den ausschließlich in einer diabetologischen Schwerpunktpraxis therapierten Patienten am größten.

Der mittlere HbA1c-Wert der von einem Allgemeinmediziner therapierten Typ-2-Diabetiker ist mit 6,84% am niedrigsten. Er liegt zwar im von der NVL empfohlenen Zielwert-Korridor (6,5-7,5%), könnte jedoch – im Vergleich zu den Diabetologen – auf einen ausgeprägteren glukozentrischen Therapieansatz hindeuten. Gegebenenfalls sind jedoch einfach nur die Stoffwechsel instabileren Typ-2-Diabetiker zum Facharzt überwiesen worden und damit sind die durchschnittlich höheren HbA1c-Werte zu begründen.

Die meisten adipösen Patienten ( $\text{BMI} \geq 30$ ) sind sowohl bei einem Hausarzt als auch bei einem Diabetologen in Behandlung. 11 (68,75%) der 16 Typ-2-Diabetiker haben einen  $\text{BMI} \geq 30$  [ $\text{kg/m}^2$ ].

Die Blutdruckeinstellung scheint im Hinblick auf die Vermeidung kardialer Erkrankungen für alle Therapeuten einen wichtigen Stellenwert zu haben. Nur bei wenigen Patienten liegt der systolische über 140 mmHg und der diastolische Blutdruck über 90 mmHg.

Die Bewertung des Lipidprofils der Patienten ist nicht im ausreichenden Maße möglich, da viele Diabetiker ihre Werte nicht kennen und somit bei der Befragung nicht angeben konnten. Von den wenigen, die ihre Werte angegeben haben, sind sie jedoch größtenteils im Normbereich.

Alle drei Patienten, die bei einem Facharzt in Behandlung sind, berichten von regelmäßigen Blutzuckerentgleisungen, sowohl in den hyper- ( $\geq 140$  mg/dl 2 Stunden postprandial) als auch in den hypoglykämischen Bereich (siehe Tabelle 84, Seite 210).

<b>Ereignisse</b>			
	<b>Hausarzt (%)</b>	<b>Diabetologe (%)</b>	<b>Hausarzt + Diabetologe (%)</b>
Krankenhausaufenthalt aufgrund des Diabetes	5 (14,71)	3 (100)	7 (43,75)
Regelmäßige Blutzuckerentgleisungen	10 (29,41)	3 (100)	7 (43,75)
Hypoglykämie	8 (23,53)	0	3 (18,75)
Hyperglykämie	1 (2,94)	1 (33,33)	1 (6,25)
Hypo- und Hyperglykämie	1 (2,94)	2 (66,67)	3 (18,75)
Chronische Wunde	1 (2,94)	0	1 (6,25)
Folgeschäden Diabetes	8 (23,53)	2 (66,67)	7 (43,75)

Tabelle 84: Ereignisse der 53 befragten Typ-2-Diabetiker in Abhängigkeit des behandelnden Arztes

Von den 35 von einem Hausarzt therapierten Typ-2-Diabetikern berichten mehr Patienten (23,53%) von Hypoglykämien als von zu hohen Blutzuckerwerten. Gegebenenfalls besteht hier ein Zusammenhang zwischen dem durchschnittlich niedrigeren HbA1c-Wert – im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen – und dem häufigeren Auftreten von individuell wahrgenommenen Hypoglykämien. Am häufigsten von Folgeschäden des Diabetes berichten die Patienten, die bei einem Diabetologen in Behandlung sind (66,67%). Danach folgen mit 43,75% Typ-2-Diabetiker, die sowohl von einem Hausarzt als von einem Facharzt betreut werden.

Die alltägliche Situation mit der Erkrankung Diabetes Typ 2 bewerten mit einer durchschnittlichen Schulnote von 3,17 die drei von einem Diabetologen therapierten Patienten am schlechtesten (siehe Tabelle 85).

<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL)</b>			
	<b>Hausarzt (%)</b>	<b>Diabetologe (%)</b>	<b>Hausarzt + Diabetologe (%)</b>
Kommen Sie gut mit der Erkrankung DMT2 zurecht?	34 (100)	2 (66,67)	14 (87,5)
Kommen Sie gut mit der Medikation zurecht?	34 (100)	2 (66,67)	16 (100)
Bewertung der Alltagssituation (Schulnote) Mittelwert	2,3	3,17	2,72

Tabelle 85: Lebensqualität der 53 befragten Typ-2-Diabetiker in Abhängigkeit des behandelnden Arztes

Auch die Fragen nach dem Zurechtkommen mit der Erkrankung und der aktuellen Medikation wird von den in einer diabetologischen Schwerpunktpraxis therapierten Patienten mit 66,67% am wenigsten positiv beantwortet. Hintergrund dieser Beobachtung könnte sein, dass üblicherweise nur schwer einstellbare Patienten bzw. Patienten mit Komplikationen ausschließlich vom Diabetologen behandelt werden.

#### 4.4.6. Risikoprognose

Von den insgesamt 53 befragten Typ-2-Diabetikern sind 9 (16,98%) Patienten, die unter anderem mit insulinotropen oralen Antidiabetika oder Insulin therapiert werden, jünger als 65 Jahre. Hinsichtlich der Vermeidung von Folgekomplikationen des Diabetes sollten insbesondere diese Patienten im Fokus stehen. Während kardiovaskuläre Risikofaktoren wie unter anderem das medikamentös bedingte Hypoglykämierisiko, eine vorliegende Hyperlipidämie oder die Prophylaxe für kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse durch die Verordnung von Antikoagulantien mittels Medikationsassessment ableitbar sind, können weitere Faktoren wie Rauchen, Diabetesdauer, Laborparameter und Ereignisse nur durch Befragung vom Apotheker erfasst werden.

Zur Bestimmung der individuellen Risikoprognose für Herzinfarkt und Schlaganfall dieser Patienten, wird ein Risikoprofil mit Hilfe des ARRIBA-Scores erstellt. Dieser Score basiert auf den Studiendaten der Framingham-Studie aus den USA [8]. Da er, im Vergleich zum Framingham-Score selbst, an europäische Verhältnisse adaptiert ist, wird er zur Bestimmung des kardiovaskulären Risikos der im Rahmen dieser Arbeit befragten Typ-2-Diabetiker angewendet.

Unter Berücksichtigung von Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Raucherstatus, systolischer Blutdruck, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin und den Zusatzrisiken Diabetes (HbA1c) und Familienanamnese schätzt der Score das absolute Risiko als 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit für kardiale (Herzinfarkt) und zerebrovaskuläre (Schlaganfall) Ereignisse (siehe Tabelle 86).

<b>T2D &lt; 65 Jahre [Kundennummer]</b>	<b>15091</b>	<b>16379</b>	<b>11080</b>	<b>10531</b>	<b>11831</b>	<b>12405</b>	<b>16079</b>	<b>16713</b>	<b>16495</b>
Geschlecht	männlich			weiblich					
Alter [Jahre]	61	59	53	63	63	62	61	62	57
Raucher							1		1
Gesamtcholesterin [mg/dl]	204	225	138	219	246	176	196	211	180
HDL-Cholesterin [mg/dl]	67	36,1	40	43,8	46,4	55,3	39	64,4	40,1
Blutdruck systolisch [mmHg]	140	120	130	140	125	112	120	130	126
HbA1c [%]	7,2	7,4	7,4	7,1	6,3	9,0	9,1	10	7,2
Errechnetes Risiko [%]	15,6	19,2	8,4	9,6	8,4	2,4	12,8	6,4	7,2

Tabelle 86: Risikoprognose für kardiovaskuläre Ereignisse mittels ARRIBA-Score

Alle erfragten Risikofaktoren sind in Tabelle 86 dargestellt. Die Familienanamnese wurde nicht im Fragebogen erfasst und konnte somit auch bei der Erstellung der Risikoprognose mittels ARRIBA-Score nicht berücksichtigt werden. Bei Erfassung des systolischen Blutdrucks berücksichtigt der Score, ob dieser Wert mit oder ohne blutdrucksenkende Medikation erreicht wurde. Zudem basiert die Risikoberechnung für Frauen auf einer anderen Datengrundlage als für Männer.

Nach kategorischer Einteilung gilt ein Zehnjahresrisiko kardiovaskulärer Ereignisse unter zehn Prozent als ein niedriges Risiko. Dies ist bei sechs (66,67%) und damit beim Großteil der neun Patienten der Fall. Bei drei (33,33%) Typ-2-Diabetikern, die jünger sind als 65 Jahre, liegt das kardiovaskuläre Zehnjahresrisiko bereits schon jetzt mit über 10 Prozent im mittleren Risikobereich. Somit ist die Wahrscheinlichkeit, dass diese Patienten in zehn bis zwanzig Jahren ein vaskuläres Ereignis erleiden, relativ groß.

Die Patientenbefragung in der Apotheke anhand eines Fragebogens ermöglicht dem Apotheker, neben den im Medikationsassessment ableitbaren Risiken, zusätzliche Risikofaktoren abzufragen. Der Apotheker hat so die Möglichkeit bei chronisch kranken Patienten (Typ-2-Diabetiker) neben Laborparametern und Vitalwerten andere Outcomes, wie die subjektiv empfundene Lebensqualität, eventuelle Krankenhausaufenthalte und Blutzuckerentgleisungen zu erfassen.

Die Patient Reported Outcomes (PRO) können dann mit den Erkenntnissen bezüglich der Medikation aus dem Medikationsassessment in Verbindung gebracht werden. Hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Komplikationsrate und Therapieform, zeigt sich durch die Patientenbefragung ein eindeutiger Trend. Typ-2-Diabetiker, die nicht mit insulinotrop und glukoseunabhängig wirksamen Antidiabetika therapiert werden, haben eindeutig weniger Ereignisse und Blutzuckerentgleisungen. Somit bestätigt die Patientenbefragung die im Medikationsassessment angedeuteten Risiken bezüglich der antidiabetischen Medikation.



## 4.5. Kostenanalyse

### 4.5.1. Kostenauswertung Assessment

#### + Arzneimittelgesamtkosten der 382 analysierten Typ-2-Diabetiker

Anhand der Daten, die in der öffentlichen Apotheke zur Verfügung stehen, können lediglich die Kosten ermittelt werden, die durch in der Apotheke bezogene Arzneimittel (Rx und OTC), Diagnostika, Hilfsmittel und Kosmetika entstehen.

Die während des vierjährigen Beobachtungszeitraums im Mittel anfallenden Gesamtarzneimittelkosten (brutto) pro Kopf liegen bei:

**4.430,72 €**

Im Jahr und im Mittel liegen die Kosten (brutto) dementsprechend pro Kopf bei:

**1.107,68 €**

	<b>Gesamtkosten brutto in vier Jahren</b>	<b>Gesamtkosten brutto pro Jahr</b>
Arithmetischer Mittelwert [€]	<b>4.430.72</b>	<b>1.107,68</b>
(Standardabweichung)	(± 5.586,63)	(± 1.396,66)
Minimum [€]	149,00	37,25
Maximum [€]	79.913,00	19.978,25

**Tabelle 87: Gesamtarzneimittelkosten (brutto) der 382 analysierten Typ-2-Diabetiker in €**

Diese Kosten beinhalten:

- Verschreibungspflichtige Medikation gesamt (Rx-Medikation, einschließlich Antidiabetika)
- Nicht verschreibungspflichtige Medikamente (OTC-Präparate)
- Hilfsmittel
- Diagnostika (Blutzuckerteststreifen)
- Kosmetika

Die hohen maximalen Kosten (siehe Tabelle 87) werden durch einen Typ-2-Diabetiker mit Multipler Sklerose verursacht. Die Behandlung mit Betaferon führt zu diesen hohen Gesamtarzneimittelkosten.

**++ Davon Gesamtkosten nur für Rx-Medikation**

Welche Kosten davon durchschnittlich für alle bezogenen verschreibungspflichtigen Arzneimittel (Rx-Medikation) innerhalb des vierjährigen Beobachtungszeitraums entstehen, ist in der folgenden Tabelle dargestellt:

	Kosten brutto nur Rx-Medikation
Arithmetischer Mittelwert in vier Jahren [€] (Standardabweichung)	<b>3.449,46</b> (± 4.959,42)
Minimum [€]	127,00
Maximum [€]	78.650,00

**Tabelle 88: Kosten (brutto) nur für verschreibungspflichtige (Rx) Medikation der 382 Typ-2-Diabetiker in €**

Die Kosten, die nur für die Rx-Medikation, einschließlich der Antidiabetika, in Höhe von 3.449,46 € in vier Jahren entstehen, nehmen durchschnittlich 77,85% der Gesamtkosten ein.

**++ Davon Gesamtkosten nur für Antidiabetika (Insuline und OAD)**

In welcher Höhe Kosten davon speziell auf Antidiabetika (Insuline und orale Antidiabetika, einschließlich GLP-1-Analoga) entfallen, ist nachfolgend dargestellt:

	Davon Kosten brutto nur Antidiabetika
Arithmetischer Mittelwert in vier Jahren [€] (Standardabweichung)	<b>1.090,15</b> (± 1.459,21)
Minimum [€]	50,00
Maximum [€]	11.443,00

**Tabelle 89: Kosten (brutto) nur für Antidiabetika (Insuline und OAD) der 382 Typ-2-Diabetiker in €**

Die mittleren Kosten der Antidiabetika (orale und injektatile Therapieformen) pro Diabetespatient in Höhe von 1.090,15 € in vier Jahren (272,54 € pro Jahr) machen mit einem prozentualen Anteil von 31,60% einen relativ geringen Anteil der gesamten verschreibungspflichtigen Medikation aus.

**++ Kosten nur Diagnostika**

	Kosten brutto nur Diagnostika
Arithmetischer Mittelwert [€] In vier Jahren (Standardabweichung)	<b>753,80</b> (± 1.053,69)
Minimum [€]	28,00
Maximum [€]	5.613,00

**Tabelle 90: Kosten (brutto) nur für Diagnostika der 382 Typ-2-Diabetiker in €**

Im Mittel werden von den Gesamtarzneimittelkosten 753,80 € in vier Jahren und damit 188,45 € jährlich und pro Kopf für Blutzuckerteststreifen ausgegeben.

**+ Vergleich der Ist-Kosten Antidiabetika (Assessment) mit den Ergebnissen der KoDiM-Studie:**

Die im Assessment ermittelten jährlichen Kosten für Antidiabetika (orale und injektale Therapieformen) pro Kopf liegen bei:

<b>272,54 €</b>
-----------------

Das entspricht lediglich 24,60% der jährlichen Arzneimittelgesamtkosten von 1.107,68€ und macht vergleichsweise wenig aus.

Somit wird deutlich, dass bei Typ-2-Diabetikern nicht die reinen Arzneimittelkosten das Problem darstellen, sondern die Folgekosten, die durch die Therapie der gefäßbedingten Folgeerkrankungen entstehen.

An der Universität Köln führte die PMV Forschungsgruppe auf Basis der Krankenkassen- und KV-Daten von 306.736 im Jahre 2001 durchgängig Versicherten die KoDiM-Studie (Die Kosten des Diabetes mellitus) durch. Es wurden sowohl die direkten Kosten wie alle ambulanten ärztlichen Leistungen, alle Arznei-, Heil- und Hilfsmittel und sonstige Kosten wie Fahrtkosten, häusliche Krankenpflege, stationäre Behandlung, aber auch Pflegeleistungen als auch die indirekten Kosten wie Arbeitsunfähigkeit und Frühberentung einbezogen [148], [149].

Die Auswertung ergab, dass die Begleit- und Folgeerkrankungen den Hauptanteil der Kosten ausmachen. Das sind ungefähr 78% aller Exzesskosten des Diabetes [149].

Die reinen Kosten nur für Antidiabetika (Insulin und orale Antidiabetika) beliefen sich nach Angaben der KoDiM-Auswertung im Jahr 2001 im Mittel auf 251 € pro Diabetespatient [149] und sind somit – trotz eventueller zwischenzeitlicher Preiserhöhungen – vergleichbar mit den im Assessment im Jahr 2013 ermittelten Antidiabetikakosten.

Vor dem Hintergrund, dass die meisten Kosten eines Diabetespatienten also nicht aufgrund der Krankheit selbst, sondern durch die Behandlung der Komplikationen (zum Beispiel akute Krankenhauseinweisungen oder gefäßbedingte Folgeerkrankungen) entstehen, wird im Rahmen dieser Arbeit zudem ein mögliches Einsparpotential errechnet. Wie vielfach diskutiert, wären die teuren Komplikationen vermeidbar und Kosten könnten eingespart werden. Ein möglicher ökonomischer Nutzen wird nachfolgend dargestellt.

#### **4.5.2. Kostenhochrechnung/ Einsparpotential**

Zur Simulation der möglichen Kosteneinsparung wird folgende Hypothese formuliert:

##### **Hypothese**

Orale Antidiabetika wie Sulfonylharnstoffe und Glinide sind zwar initial deutlich preisgünstiger als neuere Therapieoptionen (DPP-4-Hemmer und GLP-1-Analoga), die damit verbundenen Akutkomplikationen und Folgeschäden führen insgesamt jedoch zu höheren Kosten.

Setzt man neue Therapieoptionen frühzeitig bei jungen Typ-2-Diabetikern (< 65 Jahren) ein, akzeptiert man zwar die initial höher anfallenden Kosten, vermeidet aber akute und Langzeitkomplikationen, so dass eine solche Therapieform insgesamt kostengünstiger ist.

Eine Hochrechnung und die Darstellung des Einsparpotentials – orientiert an der KoDiM-Studie [149] – gibt einen Einblick in den möglichen ökonomischen Nutzen. Ein endgültiger Beweis, ob ein Apotheker die Kosten-Nutzen-Relation verbessern kann, muss in einem darauf aufzubauenden Diabetesregister, das auf Langzeitbeobachtung ausgerichtet ist, erbracht werden.

Die folgende Kostenhochrechnung ist nicht 1:1 in den Alltag übertragbar, sie soll lediglich die Dimension der durch Folgekomplikationen anfallenden Kosten, die entstehen könnten, verdeutlichen.

##### **Vorgehensweise/ Methodik**

###### **1. Definition der Zielpopulation**

Zielpopulation (Stichprobe) für die Kostenanalyse sind Patienten, die

- aufgrund ihrer antidiabetischen Medikation ein erhöhtes Hypoglykämierisiko haben
- 65 Jahre und jünger sind und
- von einer Therapieumstellung profitieren würden.

Damit die Kriterien unter Punkt 1 erfüllt sind, werden zur Darstellung der Kostenhochrechnung nicht nur Typ-2-Diabetiker mit insulinotropen oralen Therapieformen, sondern auch Patienten mit Insulintherapie ausgewählt.

## 2. Auswahl der Zielpopulation

Auswahl von insgesamt n=25 Typ-2-Diabetiker, die

- entweder ausschließlich mit Insulin (Kohorte 1 mit n=3 Typ-2-Diabetiker)
- mit Insulin und oralem Antidiabetikum in Kombination (Kohorte 2 mit n=13 Typ-2-Diabetikern) oder
- ausschließlich mit einem insulinotropen oralen Antidiabetikum (SH, Glinid) mit erhöhtem Hypoglykämierisiko (Kohorte 3 mit n=9 Typ-2-Diabetikern) therapiert werden.

Aufgrund der eingeschlossenen Insuline liegen die mittleren Kosten der Antidiabetika der Stichprobe von n=25 Typ-2-Diabetikern mit 646 € pro Jahr und pro Kopf etwas höher als der Mittelwert von 272,54 € aller analysierten (n=382) Patienten.

## 3. Regelversorgung

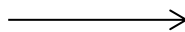
Ist-Kosten (brutto) der auszutauschenden Antidiabetika mit Hypoglykämierisiko (Insuline, SH, Glinide) der n=25 Typ-2-Diabetiker (Stichprobe):

**646 € pro Jahr**

## 4. Intervention (Therapieoptimierung)

Folgende Therapieformen mit Hypoglykämiegefahr werden, wie dargestellt, durch Therapieformen ohne Hypoglykämiegefahr ersetzt. Dabei wird von den durchschnittlichen definierten Tagesdosen (DDD-Angaben) des ATC-Index vom DIMDI [110] ausgegangen:

- Insulin
- Sulfonylharnstoff
- Glinid



DPP-4-Inhibitor Sitagliptin  
[Januvia 100mg, 98 St.]

Kosten pro Packung: 159,66 €

Die definierte Tagesdosis (DDD-Angaben der Amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014) der Ersatz-Antidiabetika wird den bezogenen Mengen der aktuellen Antidiabetika entsprechend angepasst.

Kosten „neue“ Ersatz-Antidiabetika (Januvia 100mg, 98 Stück):

- Kosten (brutto) für ein modernes Antidiabetikum ohne Hypoglykämierisiko pro Patient:

**742 € pro Jahr**

- Somit entstehen pro Patient Mehrkosten ( $\Delta$ ) Regelversorgung/ Intervention in Höhe von:

**$\Delta$  96 € pro Jahr**

Der Vergleich der Ist-Kosten durch die Regelversorgung mit den simulierten Kosten für einen DPP-4-Inhibitor zeigt, dass die Therapieoptimierung tatsächlich initial mit höheren Kosten verbunden ist.

##### 5. Kosten pro Jahr und pro Patient nur Antidiabetika

Jahr	Regelversorgung [€]	Intervention [€]	$\Delta$ Mehrkosten [€]
1 ( $t_0$ )	646	742	96
15 ( $t_0 + 15$ Jahre)	9.690	11.130	1.440
20 ( $t_0 + 20$ Jahre)	12.920	14.840	1.920
25 ( $t_0 + 25$ Jahre)	16.150	18.550	2.400

Tabelle 91: Kosten (brutto) bei Regelversorgung und Intervention sowie Mehrkosten in €

Tabelle 91 zeigt die durch die Therapieoptimierung entstehenden Mehrkosten pro Patient.

##### 6. Kosten durch Folgekomplikationen

Setzt man voraus, dass in der Zielpopulation ( $n=25$  T2D) bei Beibehaltung der Regelversorgung nach durchschnittlich

→ 15 Jahren ein Gefäßereignis (mikro- oder makroangiopathisch) eintritt [150]

→ die Behandlung eines Typ-2-Diabetikers mit Komplikationen, entsprechend den Ergebnissen der KoDiM-Studie [149], durchschnittlich **2.193 € pro Jahr** kostet und

→ durch die Intervention/ Therapieoptimierung weniger oder keine Folgekomplikationen zu erwarten sind, ergibt sich Folgendes:

**a) Bei 100% Erfolg (keine Folgekomplikationen)**

Jahr	Regelversorgung [€]	Intervention [€]	$\Delta$ [€]
1 ( $t_0$ )	0	0	0
16 ( $t_0 + 16$ Jahre)	2.193	0	2.193
20 ( $t_0 + 20$ Jahre)	10.965	0	10.965
25 ( $t_0 + 25$ Jahre)	21.930	0	21.930

Tabelle 92: Kostendifferenz in € bei 100% keine Folgekomplikationen

**b) Bei 50% Erfolg (keine Folgekomplikationen)**

Jahr	Regelversorgung [€]	Intervention [€]	$\Delta$ [€]
1 ( $t_0$ )	0	0	0
16 ( $t_0 + 16$ Jahre)	2.193	1.096,50	1.096,50
20 ( $t_0 + 20$ Jahre)	10.965	5.482,50	5.482,50
25 ( $t_0 + 25$ Jahre)	21.930	10.965	10.965

Tabelle 93: Kostendifferenz in € bei 50% keine Folgekomplikationen

Tritt bei der Hälfte (50%) der Diabetiker in der Interventionsgruppe nach 15 Jahren eine Folgekomplikation an den Gefäßen auf, kostet ein Patient dennoch 1.096,50 € weniger als in der Regelversorgung, bei der zu 100% vom Eintritt einer Komplikation ausgegangen wird.

Das bedeutet, durch die Vermeidung von Folgekomplikationen entstehen entsprechend, wie in Tabelle 92 und 93 dargestellt, weniger Kosten.

**7. Einsparpotential**

Zur Berechnung des Einsparpotentials müssen allerdings die initial höheren Kosten für die Antidiabetika entsprechend berücksichtigt werden. Aus diesem Grund entstehen in den ersten Jahren Mehrkosten und damit ein negatives Einsparpotential.

Erst ab Jahr 16 und dem Eintritt einer Gefäßkomplikation können Kosten eingespart werden.

**a) Bei 100% Erfolg**

Tritt beim Einsatz eines DPP-4-Inhibitors ohne Hypoglykämierisiko, der pro Jahr 96 € teurer ist als die Regelversorgung, nach 15 Jahren bei keinem der  $n=25$  Diabetespatienten (100%) ein Gefäßereignis ein, kann pro Diabetespatient und pro Kohorte ( $n=25$ ) von folgender Kosteneinsparung ausgegangen werden:

Jahre	Einsparpotential 1 Patient [€]	Einsparpotential 25 Patienten [€]
15 ( $t_0 + 15$ Jahre)	- 1.440	- 36.000
20 ( $t_0 + 20$ Jahre)	9.045	226.125
25 ( $t_0 + 25$ Jahre)	19.530	488.250

Tabelle 94: Einsparpotential in € bei 100% Erfolg durch Therapieoptimierung

**b) Bei 50% Erfolg**

Erreicht man lediglich bei der Hälfte (50%) der 25 Typ-2-Diabetiker die Vermeidung von vaskulären Folgekomplikationen durch die initial teurere Therapieoptimierung, ergibt sich folgendes Einsparpotential:

Jahre	Einsparpotential 1 Patient [€]	Einsparpotential 25 Patienten [€]
15 ( $t_0 + 15$ Jahre)	- 1.440	- 36.000
20 ( $t_0 + 20$ Jahre)	4.522,50	113.062,50
25 ( $t_0 + 25$ Jahre)	9.765	244.125

Tabelle 95: Einsparpotential in € bei 50% Erfolg durch Therapieoptimierung

Die Darstellung der möglichen Einsparpotentiale verdeutlicht, dass die Therapieumstellung auf ein neueres innovatives Antidiabetikum zwar initial teurer ist und in den ersten Jahren Mehrkosten verursacht, langfristig jedoch, durch die Vermeidung von Folgekomplikationen, Kosten eingespart werden können.



### c) Einsparpotential für Deutschland

In Deutschland gibt es derzeit zwischen 6 und 7 Mio. Diabetiker. Davon sind etwa 95% Typ-2-Diabetiker [2]. Über die Hälfte aller Typ-2-Diabetiker sind über 65 Jahre alt [151]. Somit ergibt sich folgende Hochrechnung auf die Gesamtzahl aller Typ-2-Diabetiker in Deutschland, die jünger als 65 Jahre sind:

Ca. 6,5 Mio. Diabetiker in Deutschland → ca. 95% = 6.175.000 Typ-2-Diabetiker

Geht man davon aus, dass davon

- etwa 60% > 65 Jahre alt sind und
- etwa 40% < 65 Jahre alt sind,

kann mit etwa 2.470.000 Typ-2-Diabetikern unter 65 Jahren gerechnet werden.

Erleiden nach 15 Jahren nur 50% dieser Typ-2-Diabetiker durch den Einsatz neuerer Antidiabetika ohne Hypoglykämierisiko keine diabetischen Folgekomplikationen, kann nach mindestens 20 Jahren für die gesamte Anzahl an Typ-2-Diabetikern unter 65 Jahren in Deutschland von folgender Kosteneinsparung ausgegangen werden:

Jahre	Einsparpotential für Deutschland [€]
15 ( $t_0 + 15$ Jahre)	- 3.556.800.000
20 ( $t_0 + 20$ Jahre)	11.170.575.000
25 ( $t_0 + 25$ Jahre)	24.119.550.000

Tabelle 96: Einsparpotential in € bei 50% Erfolg durch Therapieoptimierung in Deutschland

Anhand der Hochrechnung ist erkennbar, dass durch den Einsatz neuerer Antidiabetika (zum Beispiel Sitagliptin) deutliche Kosteneinsparungen zu erzielen sind.

Bei einer Erfolgswahrscheinlichkeit von 50% für das Nichteintreten von Folgekomplikationen lassen sich nach 20 Jahren Einsparungen in Höhe von 4.522,50 € pro Patient und dementsprechend für die  $n=25$  Typ-2-Diabetiker von 113.062,50 € pro Jahr erreichen.

Setzt man bei jüngeren Typ-2-Diabetikern (< 65 Jahren) rechtzeitig neue, initial teurere Substanzen ohne Hypoglykämierisiko ein, können die Anzahl der Fälle und Kosten von Begleiterkrankungen langfristig minimiert werden. Somit lassen sich auch die gesamten Diabetes-Exzesskosten senken.

Die hier vorgenommene Kostenhochrechnung ist mit mathematisch statistischen Schwächen behaftet und daher nicht direkt übertragbar. Sie soll lediglich die Dimension einer möglichen Kosteneinsparung durch den Einsatz neuerer, initial teurerer innovativer Antidiabetika verdeutlichen. Es sollte grundsätzlich nicht am Arzneimittel, sondern mit dem Arzneimittel gespart werden.

## 5. Diskussion der Ergebnisse und Ausblick

Das Krankheitsbild Diabetes mellitus Typ 2 geht mit einer hohen Prävalenz und Inzidenz einher. Die epidemischen Ausmaße dieser chronischen Stoffwechselerkrankung sind sowohl durch den demographischen Wandel mit einer stetig älter werdenden Gesellschaft, als auch durch unseren veränderten Lebensstil bedingt.

Nicht nur die erhöhte Morbiditäts- und Mortalitätsrate [5], sondern vor allem die hohen Kosten, die durch die Folgekomplikationen des Diabetes mellitus entstehen [149], stellen das Gesundheitssystem vor eine große Herausforderung. Und obwohl das Problem um die Erkrankung Diabetes mellitus bereits seit Ende der 80er Jahre auch international bekannt war und in der St. Vincent Deklaration Gesundheitsziele zur Verbesserung der Versorgungssituation formuliert wurden, hat sich die Situation bis heute nicht maßgeblich verändert [49].

Auch wenn bereits Elemente einer strukturierten Betreuung, Leitlinien und Qualitätsmanagement Eingang in den Versorgungsalltag von Typ-2-Diabetikern gefunden haben [3], besteht weiterhin die Notwendigkeit der Implementierung neuer Strategien, wie die weitere Ausbreitung des Diabetes aufgehalten und sekundär präventiv die Anzahl teurer Folgekomplikationen reduziert werden kann.

Die Literaturrecherche ergab, dass bisher kein von einem Apotheker erarbeitetes Konzept zur Analyse und Verbesserung der Versorgungsqualität von Typ-2-Diabetikern vorliegt. Im Rahmen dieser Arbeit konnte eine Vorgehensweise beschrieben und eine Vorstellung darüber gegeben werden, wie der Apotheker rechtzeitig Schwachstellen im Versorgungsalltag von Typ-2-Diabetikern identifiziert und dadurch teure Folgekomplikationen vermeiden kann.

Im Folgenden schließen sich die Diskussion der Ergebnisse und ein Ausblick an. Letzterer beschreibt einen Lösungsansatz, wie sich der Apotheker langfristig für die Verbesserung der Versorgung von Typ-2-Diabetikern und die Etablierung effektiver Versorgungsforschung einbringen kann.

### 5.1. Ergebnisse der Analyse des Versorgungsalltags

Die Analyse der Medikation von Typ-2-Diabetikern in der öffentlichen Apotheke hat ergeben, dass die aktuelle Versorgungssituation größtenteils tatsächlich nicht den Erfordernissen einer kardiovaskulär ausgerichteten medikamentösen Therapie entspricht.

Der Trend vom „glukozentrischen Weltbild zum kardiovaskulären Risikomanagement“ [1] hat sich bis zum Zeitpunkt der Datenauswertung im Jahr 2013 im Versorgungsalltag (noch) nicht durchgesetzt. Bei über der Hälfte (53,66%) der insgesamt 382 untersuchten Typ-2-Diabetiker kommen während des vierjährigen Beobachtungszeitraums, zumindest zeitweise, insulinotrope Antidiabetika zum Einsatz. Der Versorgungsalltag zeigt, zu viele Typ-2-Diabetiker werden nach wie vor mit Wirkstoffen therapiert, die das Hypoglykämierisiko und damit auch das kardiovaskuläre Risiko deutlich erhöhen [98].

Bei Typ-2-Diabetikern handelt es sich zum Großteil um alte, multimorbide Menschen. Das mittlere Alter der hier untersuchten Patientenkohorte liegt bei 74 Jahren.

Nach Angaben der Internationalen Diabetesföderation (IDF) ist in der Altersgruppe der 60- bis 79-Jährigen der Prozentsatz an Typ-2-Diabetikern am höchsten [2]. Das Therapieziel und die Blutzuckereinstellung sollten daher immer individuell festgelegt werden sowie im Kontext weiterer Komorbiditäten und des kardiovaskulären Risikos stehen.

Junge Patienten (< 65 Jahren) mit kurzer Diabetesdauer und ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen können von einer normoglykämischen Stoffwechsellage (HbA1c-Wert < 6,5%) profitieren. Allerdings sollte darauf geachtet werden, dass (schwere) Hypoglykämien und damit ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko vermieden werden. Dementsprechend sollte auch die medikamentöse Therapie bei Typ-2-Diabetikern ausgewählt werden. Sulfonylharnstoffe, die möglicherweise das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und die Herz-Kreislauf-Sterblichkeit erhöhen könnten [28], [67] sowie weitere insulinotrop wirksame Therapieformen, die mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko einhergehen, sollten nur nach ausgiebiger Nutzen-Risiko-Abwägung zum Einsatz kommen.

Der Apotheker hat die Möglichkeit, genau diejenigen Typ-2-Diabetiker zu identifizieren, die – ableitbar an ihrer Medikation – ein hohes Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Folgekomplikationen haben. Dabei kann er sich an den neusten wissenschaftliche Erkenntnissen, dass Hypoglykämien im Hinblick auf die Entstehung von vaskulären Folgeschäden eine deutlich größere Rolle spielen als bisher angenommen [53], [98], orientieren. Anschließend kann er geeignete Maßnahmen wie beispielsweise Rücksprache mit dem behandelnden Arzt einleiten und damit einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Versorgungssituation leisten. Die Therapiehoheit bleibt zu jedem Zeitpunkt bei dem behandelnden Arzt, der Apotheker soll lediglich Impulse zur Optimierung der medikamentösen Versorgung von Hochrisikopatienten mit Typ-2-Diabetes geben. Mit dieser Vorgehensweise kann im Sinne des „Case Managements“ gehandelt, der Fokus gezielt auf die Patientengruppe gerichtet, die bereits in jungen Jahren ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufweist und ein wichtiger Beitrag zur Versorgungsforschung geleistet werden.

#### 5.1.1. Patientenstammdaten

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Patientenstamm- und Medikationsdaten aus der öffentlichen Apotheke ausgewertet. Es konnte gezeigt werden, dass sich der Datensatz einer Apotheke zur Abbildung von validen Versorgungsdaten unter Alltagsbedingungen sehr gut eignet.

Die Daten wurden nach bestimmten Kriterien, die in *Kapitel 3.3.3. Datenfilter* bereits näher erläutert wurden, aufbereitet und im weiteren Vorgehen analysiert. Nachfolgend wird näher auf die analysierten Basispatientendaten wie Alter und Geschlecht eingegangen.

#### Geschlechterverteilung

Von den insgesamt 382 analysierten Typ-2-Diabetikern sind 200 (52,36%) weiblich. Das Geschlechterverhältnis ist somit nahezu ausgeglichen. Nach Angaben der Internationalen Diabetesföderation (IDF) sind Frauen und Männer annähernd gleich häufig betroffen [2], in der Sinsheimer Diabetesstudie, die die Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern in Hausarztpraxen untersuchte, überwiegt der weibliche Anteil mit 53% in geringem Maße [119].

Auch die Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) [17] zeigen, dass die Prävalenz des bekannten Diabetes in der 18- bis 79-jährigen Bevölkerung bei Frauen (7,4%) und Männern (7,0%) relativ ausgeglichen ist.

Die durchschnittliche Lebenserwartung wird mit Hilfe der Sterbetafel berechnet [120]. Dies erfolgt für jedes einzelne Altersjahr über die altersspezifischen Sterbewahrscheinlichkeiten. Am bekanntesten ist dabei die Lebenserwartung bei Geburt. Sie liegt nach der Sterbetafel 2009/2011 im Durchschnitt für Männer bei 77,72 Jahren und für Frauen bei 82,73 Jahren [120]. Bei der Lebenserwartung für die anderen Altersjahre spricht man von der fernerer durchschnittlichen Lebenserwartung. Sie liegt beispielsweise für 65-jährige Männer bei weiteren 17,48 und für gleichaltrige Frauen bei 20,68 Jahren. Mit der unterschiedlichen Lebenserwartung für Männer und Frauen ist auch das um im Mittel sieben Jahre höhere Durchschnittsalter der Frauen des im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Diabetikerkollektivs zu erklären (Frauen: Ø 77 Jahre, Männer: Ø 70 Jahre). In den Altersgruppen bis 75 Jahren überwiegt jeweils der männliche Anteil. Erst ab einem Alter von 75 Jahren und älter, kehrt sich das Verhältnis um und der Anteil weiblicher Typ-2-Diabetiker überwiegt mit 56%.

In den Pflegeeinrichtungen liegt der weibliche Anteil von Typ-2-Diabetikern sogar bei 84%. Nach Angaben der Bundeszentrale für politische Bildung (2010) überwiegt in allen Altersgruppen bis 49 Jahren der männliche Anteil, ab 50 Jahren ist das Verhältnis männlich/ weiblich (50:50) ausgeglichen und ab 60 Jahren überwiegt ebenfalls der weibliche Anteil [121]. Das Assessment zeigt, dass diese Angaben auch auf Typ-2-Diabetiker übertragbar sind.

### **Altersverteilung**

Das Geburtsdatum ist von 352 (92,15%) Typ-2-Diabetikern in der Apotheke bekannt. Wie bereits erwähnt, handelt es sich bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv größtenteils um ältere (> 65 Jahre) Typ-2-Diabetiker. Der Altersdurchschnitt liegt bei 73,89 ( $\pm$  11,95) Jahren. Die Altersstruktur des hier untersuchten Patientenkollektivs ist nicht normalverteilt.

Nach Angaben der IDF ist in der Altersgruppe der 60- bis 79-Jährigen der Prozentsatz an Diabetikern in Deutschland am höchsten [2]. Die Untersuchung der Altersstruktur von 382 Typ-2-Diabetikern in der Apotheke lässt allerdings keine Rückschlüsse hinsichtlich der Prävalenz zu. Dies erschwert den direkten Vergleich mit den Literaturangaben. Zudem muss der hohe Anteil an Typ-2-Diabetikern, die im Alten-/ Pflegeheim leben und in die Auswertungen eingeschlossen sind, entsprechend berücksichtigt werden. Das sind insgesamt 84 (22%) der 382 untersuchten Typ-2-Diabetiker. Von 81 Patienten ist das Geburtsdatum bekannt. Diese sind durchschnittlich 83,22 ( $\pm$  8,46) Jahre alt. Auch in Bezug auf Diabetiker im Altenheim finden sich lediglich Angaben zur Prävalenz. Während die Diabetesprävalenz bei über 65-jährigen Menschen in Deutschland auf 16 bis 23 Prozent geschätzt wird, liegt in Pflegeheimen die Häufigkeit von Heimbewohnern mit Diabetes meist über 25 Prozent [152]. Ein direkter Vergleich mit den in der Apotheke erhobenen Daten ist jedoch auch hier nicht möglich.

Die übrigen 271 Typ-2-Diabetiker, die im häuslichen Wohnumfeld leben und deren Geburtsdatum in der Apotheke bekannt ist, sind mit im Mittel 71,10 ( $\pm$  11,42) Jahren deutlich jünger.

Nach Literaturangaben kann davon ausgegangen werden, dass von etwa 6 bis 7 Mio. Menschen mit Diabetes mellitus in Deutschland derzeit mehr als die Hälfte älter als 65 Jahre alt sind [153] und mit zunehmendem Alter die Prävalenz weiter ansteigt [148]. Die Auswertungen des Robert Koch-Instituts im Rahmen der DEGS1-Studie haben ergeben, dass die Prävalenz im Altersgang von unter 5 Prozent bei unter 50-jährigen bis rund 22 Prozent bei 70- bis 79-Jährigen bei beiden Geschlechtern deutlich zunimmt.

Angaben zur Prävalenz der hier untersuchten Diabetikerkohorte können im Rahmen dieser Arbeit nicht gemacht werden, da nur eine spezielle Gruppe untersucht wurde und somit der Bezug zu allen Apothekenkunden, auch den Nicht-Diabetikern in den einzelnen Altersgruppen, nicht gegeben ist. Die Auswertungen zeigen lediglich, dass nur 20 (5,68%) der 352 Typ-2-Diabetiker, deren Geburtsdatum bekannt ist, jünger als 55 Jahre sind. 57 (16,19%) Patienten sind zwischen 55 und 64 Jahre alt. Während 76 (21,59%) Diabetiker zwischen 65 und 74 Jahre alt sind, sind bereits 118 (33,52%) Patienten zum Zeitpunkt der Auswertung im Jahr 2013 älter als 75 Jahre. Die durchschnittlich 83-jährigen Diabetiker, die im Alten-/ Pflegeheim leben, werden separat betrachtet, da hier von einer noch höheren Prävalenz ausgegangen werden kann [154].

Um junge Patienten (< 65 Jahren) mit kurzer Diabetesdauer und noch hoher Lebenserwartung vor der Entstehung mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen zu schützen, ist eine gute Stoffwechseleinstellung und die Vermeidung von Hypoglykämien von großer Bedeutung [70]. Dementsprechend ist für den Apotheker als „Case Manager“ nur ein geringer Prozentsatz an Typ-2-Diabetikern interessant, nämlich diejenigen, die jünger als 65 Jahre sind und – ableitbar an ihrer Medikation – bereits zum jetzigen Zeitpunkt ein hohes Risiko für die Entstehung von Gefäßereignissen tragen.

Die Datenanalyse zeigt, dass zum Zeitpunkt der Auswertung im Jahr 2013 bereits 39 Typ-2-Diabetiker und damit 50,65% der 77 Patienten, die jünger als 65 Jahre sind, aufgrund ihrer insulinotropen antidiabetischen Medikation einem erhöhten kardiovaskulären Risiko ausgesetzt sind. Für den Apotheker ist anhand des Assessments nicht ableitbar aus welchen Gründen die Typ-2-Diabetiker mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden oder Insulin therapiert werden, hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos würden diese Patienten jedoch von einer Medikationsumstellung profitieren. Insulinotrop wirksame Antidiabetika und Insulintherapien sind nicht nur aufgrund des damit einhergehenden Hypoglykämierisikos, sondern auch aufgrund der (möglichen) Zunahme des viszeralen Fettgewebes [1] kritisch zu diskutieren.

Wie bereits in *Kapitel 2.3.2. Risikofaktoren* erwähnt, scheint das viszerale Fettgewebe pathophysiologisch für die kardiovaskuläre Risikokonstellation eines Typ-2-Diabetikers sehr bedeutsam zu sein. Da die Risikofaktoren Gewichtszunahme und Hypoglykämie zu vermeiden sind und die Blutzuckersenkung allein das kardiovaskuläre Risiko nur bedingt senken kann [52], sollten insbesondere neue Therapieoptionen ohne Hypoglykämiegefahr zur Behandlung junger Typ-2-Diabetiker eingesetzt werden. Nach Definition der WHO [124] spricht man ab einem chronologischen Alter von 65 Jahren von einer „älteren“ Person. Dementsprechend sollten Diabetespatienten, die jünger als 65 Jahre sind und in deren Fall ohne optimale Therapie in etwa 10 bis 15 Jahren mit einem ersten Gefäßereignis gerechnet werden muss [150], individuell „gemanagt“ werden.

### **Ärztliche ambulante Diabetikerversorgung**

Zur Darstellung der Versorgungsstrukturen und bei welchem Arzt die Patienten in Behandlung sind, wurden 53 Typ-2-Diabetiker nach ihrem behandelnden Arzt gefragt. Diese Patienten wurden zufällig ausgewählt und in der Apotheke mit Hilfe des Fragebogens (siehe Anhang 12.1) befragt.

Der Großteil dieser befragten Patienten (64,15%) ist ausschließlich bei einem niedergelassenen Hausarzt in Behandlung. Lediglich 5,66% werden medizinisch ausschließlich in einer diabetologischen Schwerpunktpraxis betreut und 30,19% der 53 Typ-2-Diabetiker gehen regelmäßig sowohl zu einem Hausarzt als auch zu einem Diabetologen. Da es sich hier jedoch lediglich um eine „Stichprobe“ handelt, sind diese Zahlen nicht repräsentativ und generell auf andere Typ-2-Diabetiker übertragbar.

Das Verhältnis der Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen bei unterschiedlichen Ärzten von Diabetikern in Deutschland zeigt der Deutsche Gesundheitsbericht Diabetes 2014 [18]. Demnach werden 80 bis 90 Prozent der Diabetiker in Deutschland permanent in Hausarztpraxen und nur 10 bis 20 Prozent werden permanent oder vorübergehend in diabetologischen Schwerpunktpraxen betreut. Ein direkter Vergleich der im Rahmen dieser Arbeit befragten Kohorte mit anderen Diabetikern in Deutschland ist allerdings nicht möglich, da nicht davon ausgegangen werden kann, dass es sich hinsichtlich der Geschlechter- und Altersstruktur sowie der Stoffwechseleinstellung oder weiterer Komorbiditäten um identische Kohorten handelt.

#### **5.1.2. Medikationsassessment und Medikationsdaten**

Für Typ-2-Diabetiker spielt neben Prävention und Früherkennung insbesondere auch die Optimierung medikamentöser Maßnahmen eine wichtige Rolle [64]. Im Rahmen dieser Arbeit wurden vom Apotheker mittels Medikationsassessment Daten von Typ-2-Diabetikern in der öffentlichen Apotheke ausgewertet und Optimierungsstrategien zur Vermeidung von Hypoglykämien erarbeitet.

Seit Juni 2014 ist unter anderem der Begriff „Medikationsanalyse bzw. -assessment“ als pharmazeutische Dienstleistung in der Apothekenbetriebsordnung verankert. Dem Berufsstand des Apothekers soll damit mehr Verantwortung für die Optimierung der Arzneimitteltherapie seiner Patienten zukommen. Gemeinsam mit dem Arzt soll durch interdisziplinäres Arbeiten die Arzneimitteltherapiesicherheit verbessert werden [155].

Unter Medikationsanalyse bzw. -assessment wird dabei die strukturierte Analyse der Gesamtmedikation verstanden [125]. In Abhängigkeit davon, ob nur die Medikationsdaten oder zusätzlich die klinischen Daten sowie ein Patientengespräch in das Assessment einbezogen werden, wird zwischen einem einfachen, erweiterten und umfassenden Medikationsassessment unterschieden [156].

Das im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Medikationsassessment bezieht sowohl die Medikationsdaten, als auch das Patientengespräch in Form einer Patientenbefragung sowie die klinischen Daten, die mittels Fragebogen erfasst wurden, mit ein (siehe Abbildung 91, Seite 227).

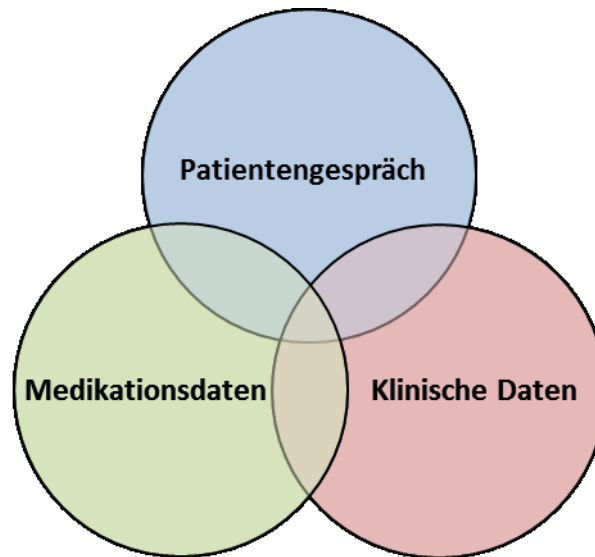


Abbildung 91: Die 3 Typen der Medikationsanalyse, modifiziert nach [156]

In dieser Arbeit handelt es sich somit um ein(e) umfassende(s) Medikationsanalyse bzw. -assessment. Bei der Analyse der Medikationsdaten lag der Fokus allerdings auf der verschreibungspflichtigen Medikation, mit Ausnahme von Acetylsalicylsäure-haltigen Arzneimitteln, die zur Hemmung der Thrombozytenaggregation eingesetzt werden.

Die sich anschließende strukturelle Intervention bei unter 65-jährigen gefäßgefährdeten Typ-2-Diabetespatienten baut auf dem Assessment auf und kann als „Case Management“ verstanden werden.

#### 5.1.2.1. Antidiabetika

Bei der initial meist symptomlosen Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 ist ein Ziel die rechtzeitige Erkennung und vor allem die Vermeidung von Komplikationen. Letzteres wird durch den Einsatz von Antidiabetika erzielt. Vor dem Hintergrund der komplexen pathophysiologischen Konstellation eines Typ-2-Diabetes stellt sich jedoch die Frage, inwieweit die Blutzuckereinstellung allein durch medikamentöse Optionen das kardiovaskuläre Risiko eines Diabetikers modulieren kann und ob nicht die therapeutische Adressierung der vielen weiteren Risikofaktoren einen wichtige(re)n Stellenwert hat [52].

Zunächst wird jedoch auf die antidiabetische Medikation der 382 analysierten Typ-2-Diabetiker eingegangen. Wie in Kapitel 4.3.2.1. *Übersicht antidiabetischer Therapieformen* dargestellt, werden 67,80% (n=259) der 382 Typ-2-Diabetiker innerhalb des Beobachtungszeitraums von 2009 bis einschließlich 2012 ausschließlich mit oralen Antidiabetika (OAD) einschließlich GLP-1-Analoga therapiert. Lediglich bei 3,66% (n=14) konnte anhand der Apothekeneinkäufe eine reine Insulintherapie identifiziert werden. 28,53% (n=109) der 382 Typ-2-Diabetiker beziehen innerhalb von vier Jahren sowohl Insulin als auch orale Antidiabetika, es kann jedoch nur bei 49 Patienten tatsächlich von einer zeitgleichen Therapie (Kombinationstherapie) ausgegangen werden. Bei den übrigen 60 Patienten ist anhand der in der Patientendatei gespeicherten Verkäufe von Therapieumstellungen auszugehen.

Nach den Ergebnissen des Verordnungsreports Baden Württemberg, im Rahmen dessen die Arznei- und Heilmittelverordnungen im Jahr 2010 zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung in Baden Württemberg analysiert wurden [127], sind 66% der 525.213 Versicherten, die im Jahr 2010 Antidiabetika bezogen haben, nicht insulinpflichtig. Aber auch an dieser Stelle muss darauf hingewiesen werden, dass hier kein direkter Vergleich möglich ist, da die Kohorten möglicherweise nicht identisch sind.

Das bei der untersuchten Patientenkohorte am häufigsten eingesetzte orale Antidiabetikum ist Metformin. Insgesamt 101 (26,44%) der 382 Typ-2-Diabetiker werden während des gesamten Beobachtungszeitraums ausschließlich und dauerhaft mit diesem Antidiabetikum therapiert. Als Grund hierfür kann angeführt werden, dass Metformin nach Empfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“ das Antidiabetikum der ersten Wahl darstellt [8]. Dies basiert insbesondere auf der belegten Wirksamkeit hinsichtlich Stoffwechseleinstellung und des geringen Einflusses auf Gewicht und Hypoglykämierate.

Beim Einsatz des Biguanids sind jedoch auch die Kontraindikationen zu beachten. Aufgrund der erhöhten Gefahr einer Laktatazidose ist Metformin bei eingeschränkter Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance von ca. 60 ml/min. kontraindiziert [129]. Problematisch ist die Tatsache, dass bei etwa 60 bis 70 Prozent der Typ-2-Diabetiker von einer solch eingeschränkten Funktion der Niere auszugehen ist [129]. Dennoch beziehen insgesamt 292 (76,44%) der in der Apotheke analysierten Diabetiker, zumindest zeitweise innerhalb von vier Jahren, dieses Antidiabetikum.

Wie bereits in Kapitel 4.3.2.1. *Übersicht antidiabetischer Therapieformen* aufgezeigt, sind Monotherapien die am häufigsten verordnete Therapieform. Das Assessment zeigt jedoch, dass der prozentuale Anteil insulinotroper oraler Antidiabetika mit Hypoglykämierisiko wie Sulfonylharnstoffe und Glinide sowie Insulintherapien zusammengefasst mit 34,07% höher liegt als der der neueren Wirkstoffe ohne Hypoglykämierisiko wie DPP-4-Inhibitoren, feste Kombinationspräparate mit Metformin sowie GLP-1-Analoga. Hier liegt der prozentuale Anteil in Bezug auf alle in diesem Zeitraum bezogenen Antidiabetika bei 16,52%. Die übrigen antidiabetischen Therapieoptionen, einschließlich Metformin, machen mit 49,41% den größten prozentualen Anteil aus.

Im Hinblick auf die Entstehung (kardio-) vaskulärer Folgeschäden sind insbesondere die Therapieformen, die mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko einhergehen, kritisch zu diskutieren. Aktuelle Daten zufolge steigern Hypoglykämien das kardiovaskuläre Risiko erheblich [53], [54], [55]. Solange also weiterhin orale Antidiabetika wie Sulfonylharnstoffe oder Glinide sowie Insulintherapien, vor allem bei jüngeren Typ-2-Diabetikern (< 65 Jahre) ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen, eingesetzt werden, ist auch weiterhin nicht von einer Verbesserung der Versorgungssituation und der Reduktion von Folgekomplikationen auszugehen.

Mit Hilfe des Medikationsassessments konnten 205 Typ-2-Diabetiker identifiziert werden, die aufgrund ihrer antidiabetischen Medikation, zumindest zeitweise innerhalb von vier Jahren, ein zusätzlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko haben. Davon sind knapp 20 Prozent jünger als 65 Jahre.

Auch wenn 45,45% aller unter 65-Jährigen innerhalb des Beobachtungszeitraums schon einmal mit neueren inkretinbasierten Therapieoptionen behandelt wurden, überwiegt nach wie vor der Einsatz insulinotroper Antidiabetika bei 50,65% der Patienten dieser Patientenkohorte.



Das Assessment zeigt somit nach wie vor bestehende Schwachstellen und den Optimierungsbedarf bei der medikamentösen Versorgung von Typ-2-Diabetikern auf.

Zur Kontrolle oder Vermeidung des Risikofaktors „Hypoglykämie“ ist in jedem Falle der Einsatz neuerer antidiabetisch wirksamer Therapieoptionen ohne Hypoglykämiegefahr ratsam. Sowohl bei jüngeren Patienten zur Vermeidung zukünftiger mikro- und makrovaskulärer Folgeschäden als auch bei älteren Diabetikern, deren Lebenserwartung niedriger ist, zur Vermeidung akuter Gefahren.

#### **5.1.2.2. Komedikation**

In der Regel handelt es sich bei Typ-2-Diabetikern nicht nur um mehrheitlich ältere, sondern auch um multimorbide Patienten. Das Medikationsassessment zeigt, dass ein Typ-2-Diabetiker im Mittel mit insgesamt 8,83 zu unterschiedlichen Wirkstoffgruppen zählenden, verschreibungspflichtigen Arzneimitteln therapiert wird. Somit sind zahlreiche Komorbiditäten und dementsprechend auch Komedikationen sowie Interaktionen zu berücksichtigen.

Studien haben gezeigt, dass neben den Risikofaktoren Hypertonie und Dyslipidämie auch die Hyperglykämie selbst zum kardiovaskulären Risiko eines Diabetikers beiträgt [52]. Insbesondere die Querschnittsbeobachtungen der UKPDS-Studie [75] konnten dies belegen. Dementsprechend hat die antihyperglykämische Therapie nach wie vor einen wichtigen Stellenwert. Die Effekte einer blutzuckersenkenden Intervention auf die kardiovaskulären Ereignisse waren über die Studiendauer von 10 Jahren jedoch nicht signifikant [52], [75], was nahe legt, dass die Blutzuckersenkung allein das kardiovaskuläre Risiko nur bedingt senken kann [52]. Zur nachhaltigen Reduktion des kardiovaskulären Risikos ist dementsprechend neben der Vermeidung von Hypoglykämien auch die Therapie der Hypertonie und Dyslipidämie sowie weiterer Komorbiditäten unerlässlich.

Die von der hier untersuchten Diabetikerkohorte am häufigsten bezogenen Koarzneimittel haben eine Wirkung auf das kardiovaskuläre System (ATC-Code C), was die Bedeutung kardialer Erkrankungen bei Diabetespatienten verdeutlicht. Die am häufigsten bezogene Koarzneimittelgruppe ist die der Beta-Adrenozeptor-Antagonisten (62,04% der 382 Diabetiker). Hinsichtlich möglicher pharmakodynamischer Interaktionen ist der Einsatz dieser Wirkstoffgruppe bei Diabetikern jedoch nicht unproblematisch. Adrenerg katecholaminvermittelte Hypoglykämiesymptome können maskiert werden und somit vom Patienten unbemerkt bleiben [76]. Der Apotheker sollte in solchen Fällen auf die Gefahren aufmerksam machen.

Des Weiteren werden, vergleichbar mit den Angaben des Arzneiverordnungsreports für das Jahr 2012 [136], häufig Angiotensinhemmstoffe wie ACE-Hemmer (48,95% der Diabetiker), Analgetika (einschließlich Antipyretika, Antiphlogistika und systemisch wirksame Opioide, 59,95% der Diabetiker) und Antibiotika (57,59% der Diabetiker) regelmäßig von den Diabetespatienten bezogen. Relevant sind diese Wirkstoffgruppen unter anderem aufgrund möglicher pharmakodynamischer Interaktionen (siehe Kapitel 4.3.4.7. *Relevante Interaktionen*).

Das Assessment zeigt anhand der Komedikation der analysierten Patienten, dass Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Typ-2-Diabetikern eine relevante Rolle spielen. Für den Apotheker ist anhand der Medikation zwar nicht grundsätzlich eine eindeutige Indikation ableitbar, aber dennoch erkennt er ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko der Diabetespatienten.

Als Arzneimittelfachmann kann der Apotheker mit Hilfe des Medikationsassessments Typ-2-Diabetiker identifizieren, die Medikamente beziehen, die das durch orale Antidiabetika ausgelöste Hypoglykämierisiko zusätzlich verstärken oder die Hypoglykämiesymptome überdecken.

Der Fokus bei der Analyse liegt dementsprechend auf der Komedikation der 205 Typ-2-Diabetiker, die bereits aufgrund ihrer antidiabetischen Medikation Hypoglykämie gefährdet sind. Nach den neusten Erkenntnissen kardiovaskulärer Endpunktstudien [53], [54], [55] hat es sich im Rahmen des durchgeführten Assessments als sinnvoll erwiesen, folgende kardiovaskuläre Risikofaktoren, die anhand der Medikation ableitbar sind, zu definieren:

- I. Erhöhtes Hypoglykämierisiko durch die antidiabetische Medikation  
[Insuline, Sulfonylharnstoffe, Glinide]
- II. Hypertonie, Herzinsuffizienz, Koronare Herzkrankheit, Vorhofflimmern (x)  
[Antihypertensiva, einschließlich Beta-Adrenozeptor-Antagonisten]
- III. Hyper-/ Dyslipidämie (x)  
[Statine, Fibrate]
- IV. Schlaganfall-/ Infarktgefährdung/ -prophylaxe (x)  
[Antikoagulantien, einschließlich ASS 100mg]
- V. Zusätzliche Hypoglykämiegefahr durch Komedikation aufgrund (pharmakodynamischer) Interaktionen  
[Schilddrüsenhormone, Fibrate, bestimmte Antibiotika, Salicylate (2-3g/ d)]

Dieses Vorgehen dient zur Identifizierung kardiovaskulärer Hochrisikopatienten und zeigt, dass bereits 10 Typ-2-Diabetiker, die jünger als 65 Jahre sind, mit allen fünf Risikofaktoren behaftet sind (siehe Kapitel 4.3.4.8. *Ableitbare Risikofaktoren*). Zur besseren Bewertung des individuellen kardiovaskulären Risikos eines Diabetespatienten ist zudem eine Gewichtung der einzelnen Risikofaktoren sinnvoll. Zur Vermeidung mikrovaskulärer Folgeschäden sind eine gute Stoffwechseleinstellung und die Vermeidung schwerer Hypoglykämien sinnvoll und wichtig. Das haben die Ergebnisse der UKPDS-Studie und insbesondere die der ACCORD-Studie gezeigt [28], [53]. Ist das Ziel jedoch die Vermeidung makrovaskulärer Komplikationen wie Schlaganfall oder Herzinfarkt, sollten die Behandlung des erhöhten Blutdrucks und der Hyperlipidämie eine höhere Priorität (x) haben [74]. Darauf weisen Yudkin et al. in ihrer Arbeit hin [74].

Wird bei diesen Patienten keine Optimierung der antidiabetischen Medikation vorgenommen und sie sind weiterhin einem erhöhten Hypoglykämierisiko ausgesetzt, ist die Wahrscheinlichkeit, dass diese Patienten zukünftig ein kardiovaskuläres Ereignis erleiden, sehr hoch. Studien zeigen, dass die klinische Relevanz von Hypoglykämien deutlich größer zu sein scheint als bisher angenommen [1]. Aus diesem Grund ist bei der Therapie von Typ-2-Diabetikern „der Wandel vom glukozentrischen Weltbild zum kardiometabolischen Risikomanagement“ [1] unter Vermeidung von Hypoglykämien zu befürworten.

Erste Ansatzpunkte zur Verbesserung der Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern müssen dementsprechend eine kardiovaskulär ausgerichtete antidiabetische Therapie unter Vermeidung von Hypoglykämien sowie eine multifaktorielle Behandlung aller weiteren Begleitfaktoren des metabolischen Syndroms sein [157]. Nur so kann langfristig die Zahl der kardiovaskulären Ereignisse bei diesem Krankheitsbild reduziert werden.

Diese Arbeit zeigt, dass der Apotheker anhand der eigenständig erarbeiteten Risikofaktoren Hochrisikopatienten mit Diabetes rechtzeitig identifizieren und somit einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Versorgungssituation leisten kann.

#### **5.1.2.3. Diagnostika**

In der Nationalen Versorgungsleitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“ wird die Plasmaglukoseselbstmessung in bestimmten Situationen als sinnvolle Therapieergänzung empfohlen [8]. Die Selbstkontrollen können dem Typ-2-Diabetiker unter anderem helfen, häufig unbemerkte Stoffwechselentgleisungen in Form von Hypo- oder Hyperglykämien besser zu erkennen und entsprechend richtig darauf zu reagieren.

In der vorgelegten Arbeit wird daher bei der Auswertung der Diagnostika, die innerhalb des vierjährigen Beobachtungszeitraums von den untersuchten Typ-2-Diabetikern bezogen wurden, der Fokus auf die Blutzuckerteststreifen gelegt. Die Auswertung hat ergeben, dass insgesamt über die Hälfte (52,62%) der 382 analysierten Diabetiker mindestens eine Packung (50 Stück) Blutzuckerteststreifen innerhalb von vier Jahren von unseren Apotheken bezogen hat.

Hinsichtlich der oft unbemerkten Hypoglykämien und des damit einhergehenden kardiovaskulären Risikos, ist es von besonderem Interesse, wie viele der 205 mit insulinotroper antidiabetischer Medikation (Insulin, Sulfonylharnstoffe, Glinide) therapierten Typ-2-Diabetiker ihren Blutzucker messen und ob mit den bezogenen Mengen an Teststreifen ein strukturiertes Messschema umsetzbar wäre. Studien haben gezeigt, dass auch nicht-insulinpflichtige Typ-2-Diabetiker hinsichtlich einer verbesserten Stoffwechsellage von Plasmaglukoseselbstkontrollen profitieren [141], [143]. Das strukturierte Messschema wurde in der Studie von Polonsky et al. als ein 7-Punkte SMBG Profil (jeweils prandial und 2-h postprandial sowie vor dem Schlafen) an drei aufeinanderfolgenden Tagen im Monat definiert [143]. Diese Vorgehensweise stellt, insbesondere für Hypoglykämie gefährdete Typ-2-Diabetiker eine sinnvolle Therapieergänzung dar und wurde aus diesem Grund in die Auswertung der Teststreifenmenge im Rahmen dieser Arbeit miteinbezogen.

Von den 205 speziell gefährdeten Patienten haben sogar 70,24% mindestens 50 Blutzuckerteststreifen in vier Jahren bezogen. Die für ein strukturiertes Messschema notwendige Teststreifenmenge von 252 Stück pro Jahr, beziehen allerdings nur 41,67% der 205 Patienten. Differenziert man zudem nach Insulintherapie und oraler insulinotroper Therapieformen, ist zu erkennen, dass von insgesamt 41 Patienten, die Teststreifen beziehen und unter anderem mit insulinotropen oralen Antidiabetika therapiert werden, nur zwei und somit 4,88% mindestens 252 Teststreifen im Jahr in der Apotheke beziehen. Entsprechend dieser Teststreifenmenge ist für die ausschließlich mit insulinotropen Antidiabetika therapierten Patienten kein strukturiertes Blutzuckermessen möglich, obwohl auch diese Patienten von den Plasmaglukoseselbstkontrollen profitieren könnten.

Das bedeutet, dass der Großteil (n=144; 70,25%) der 205 Hypoglykämie gefährdeten Diabetespatienten, die ihren Blutzucker messen sollten, zwar Teststreifen von der Apotheke bezieht, davon jedoch nur 60 Patienten mit mindestens 252 pro Jahr bezogenen Teststreifen strukturiert messen könnten. An dieser Stelle muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass es im Rahmen dieser Arbeit nur möglich war, die von unseren Apotheken bezogenen Blutzuckerteststreifen auszuwerten und dass durchaus die Möglichkeit besteht, dass die Patienten ihre Teststreifen (zusätzlich) von anderen Apotheken/ Quellen beziehen. Umgekehrt lässt sich allerdings auch bei Vorliegen einer ausreichenden Teststreifenmenge nicht sicher auf einen dem Prinzip des „strukturierten Messens“ entsprechenden Einsatz rückschließen. Hier hat der Apotheker im Rahmen seiner Beratungspflicht die Möglichkeit, auf geeignete Messschemata (und ggf. die adäquate Dokumentation der Messwerte) hinzuweisen.

### 5.1.3. Patientenbefragung

Im Rahmen des umfassenden Medikationsassessments ergänzt in dieser Arbeit eine zusätzliche Patientenbefragung das Datenassessment und erfragt relevante Patienten- und Indikationsspezifische Parameter bzw. Outcomes.

Sinn und Zweck der Befragung war das Einbeziehen von (Labor-) Parametern und Informationen, die nicht mittels reinem Medikationsassessment erfassbar, dennoch aber wichtig zur Beurteilung der Gesamtsituation eines Patienten sind. So ist es dem Apotheker möglich, die Medikationsdaten mit den patientenindividuellen Laborparametern und Vitalwerten in Verbindung zu bringen, ein umfassendes Patientenprofil zu erstellen und Zusammenhänge zu erkennen. Zur Erfassung und Messung von patientenindividuellen Outcomes und subjektiv empfundenen Therapieeffekten, die man unter dem Begriff „Patient Reported Outcomes“ (PRO) zusammenfassen kann, hat sich der selbst entwickelte Fragebogen (siehe Anhang) als geeignet erwiesen.

Von insgesamt 53 Typ-2-Diabetikern wurden neben Patienten- und Medikationsdaten auch Vitalwerte, Ereignisse (zum Beispiel Krankenhausaufenthalte) und die Gesundheitsbezogene Lebensqualität durch Befragung erfasst. Ausgehend von der antidiabetischen Medikation (mit und ohne erhöhtes Hypoglykämierisiko) und im Hinblick auf die Risikoprädiktion für kardiovaskuläre Erkrankungen, hat es sich als sinnvoll erwiesen, die befragten Typ-2-Diabetiker in zwei Gruppen einzuteilen und diese miteinander zu vergleichen.

Wie die Ergebnisse aktueller Studien zeigen, nimmt die Morbiditäts- und Mortalitätsrate mit dem Auftreten schwerer Hypoglykämien zu [53], [54], [55], [98]. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Arbeit überprüft, ob sich auch bei den hier analysierten und zusätzlich befragten Typ-2-Diabetikern ein Zusammenhang zwischen antidiabetischer Medikation und Komplikationsrate ableiten lässt und der Apotheker dadurch einen wichtigen Beitrag zur Versorgungsforschung leisten kann. 60,38% der 53 befragten Patienten wurden aufgrund ihrer insulinotropen antidiabetischen Medikation der Gruppe 1 mit erhöhtem Hypoglykämierisiko zugeordnet. In dieser Gruppe ist der weibliche Anteil mit 53,15% etwas größer als in Gruppe 2 (42,86%). Das mittlere Alter der befragten Diabetiker ist mit 70,53 und 68,20 Jahren vergleichbar. Hinsichtlich des Risikofaktors „Alter“ kann somit von einer etwa gleichen Entstehungswahrscheinlichkeit eines Ereignisses für beide Gruppen ausgegangen werden.

Bei 75% der Gruppe 1 ist jedoch die Diabetes-Diagnose bereits seit mindestens 10 Jahren bekannt, während dies in Gruppe 2 lediglich bei 38% der Fall ist. Die längere Krankheitsdauer gilt ebenfalls als Risikofaktor für das Entstehen oder Fortschreiten von Gefäßereignissen und sollte daher beim Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich des Auftretens von Ereignissen berücksichtigt werden. Die Auswertung der Fragebögen zeigt, dass die schon länger erkrankten Typ-2-Diabetiker mit insulinotroper antidiabetischer Medikation auch tatsächlich häufiger von Hypoglykämien (Gruppe 1: 31,25% zu Gruppe 2: 4,76%) und auch deutlich häufiger von bereits ärztlich diagnostizierten diabetischen Folgeschäden (Gruppe 1: 50% zu Gruppe 2: 4,76%) berichten. Zudem geben 43,75% der Patienten in Gruppe 1 an, bereits mindestens einen Krankenhausaufenthalt aufgrund einer Blutzuckerentgleisung hinter sich zu haben. In Gruppe 2 ohne Hypoglykämierisiko sind es dagegen nur 4,76% der Patienten, die dies angeben.

Aufgefallen ist auch, dass zwar der HbA1c-Wert der beiden Gruppen vergleichbar (Gruppe 1: 7,17% zu Gruppe 2: 6,9%) und jeweils in dem von der NVL empfohlenen Zielkorridor von 6,5 bis 7,5% [8] liegt, die Blutdruckeinstellung in Gruppe 1 mit insulinotroper antidiabetischer Medikation im Mittel jedoch deutlich schlechter ist als die der Patienten in Gruppe 2. So sind die Patienten der Gruppe 1, die bereits aufgrund der höheren Hypoglykämiegefährdung ein deutlich höheres kardiovaskuläres Risiko haben, zusätzlich durch die schlechtere Blutdruckeinstellung belastet. Ein kausaler Zusammenhang zwischen Medikation und Blutdruckeinstellung kann an dieser Stelle jedoch nicht nachgewiesen werden und da die beiden Gruppen unter anderem hinsichtlich Patientenanzahl, Alter und Diabetesdauer nicht exakt identisch sind, ist ein direkter Vergleich kritisch zu diskutieren.

Welche Auswirkungen eine intensive Blutzuckertherapie und im Vergleich dazu eine antihypertensive Therapie auf die Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte haben kann, haben Yudkin et al. aus aktuellen Metaanalysen berechnet [74]. Wenn das Ziel die Vermeidung kardialer Ereignisse bei Patienten mit Typ-2-Diabetes ist, zeigen die Ergebnisse, dass bei der im Rahmen dieser Metaanalysen untersuchten Diabetiker, die Behandlung des Blutdrucks ganz klar eine höhere Priorität haben sollte, als die Blutzuckersenkung [70] [74]. Dieses Ergebnis kann jedoch nicht ohne weiteres auf alle möglichen Diabetikerkohorten übertragen werden, sondern nur auf vergleichbare/ identische Kohorten.

Zudem gibt es unter insulinotropen Therapieformen mehr adipöse Patienten mit  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$  (Gruppe 1: 43,75% zu Gruppe 2: 23,81%), was möglicherweise in Zusammenhang mit den jeweiligen insulinotropen Therapieformen stehen kann. Wie in Kapitel 2.3.2. *Risikofaktoren* bereits erläutert, spielt das viszerale Fettgewebe eine entscheidende Rolle für die Risikokonstellation eines Typ-2-Diabetikers und erhöht das kardiovaskuläre Risiko [52]. An dieser Stelle ist allerdings anzumerken, dass nicht jeder statistisch nachgewiesene Zusammenhang zwischen einem Risikofaktor und dem Eintritt eines Ereignisses als kausal zu betrachten ist. Da jedoch in mehreren kardiovaskulären Endpunktstudien auf die Kausalität zwischen Hypoglykämie und kardiovaskulärer Morbidität hingewiesen wird [64], [98], kann der durch die Patientenbefragung erfasste Zusammenhang zwischen insulinotroper Medikation und deutlich höherer Komplikationsrate zumindest als ein Trend betrachtet werden.

Unabhängig von der antidiabetischen Medikation geben beide Gruppen gleichermaßen an, sowohl mit der Krankheit Diabetes mellitus Typ 2 selbst, als auch mit der entsprechenden Medikation gut zurechtzukommen.

Gruppe 2 mit deutlich weniger Blutzuckerentgleisungen und diabetischen Folgeerkrankungen bewertet erwartungsgemäß mit einer durchschnittlichen Schulnote von 2,14 ihre Alltagssituation mit dem Diabetes etwas besser als Gruppe 1 (Note: 2,7).

Unter Berücksichtigung von Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Raucherstatus, systolischer Blutdruck, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin und dem Zusatzrisiko Diabetes (HbA1c) wurde für 9 befragte Diabetiker mit insulinotroper Medikation, die jünger als 65 Jahre sind, zusätzlich eine Risikoprognose für kardiovaskuläre Ereignisse mittels ARRIBA-Score erstellt. Dies soll verdeutlichen, inwieweit diese Patienten für zukünftige diabetische Folgekomplikationen gefährdet sind.

Beim Großteil (66,67%) dieser neun Patienten liegt das Zehnjahresrisiko unter 10% und wird daher als niedriges Risiko eingestuft [101]. Bei den übrigen drei Patienten liegt das Risiko allerdings bereits schon jetzt zwischen 10 und 20% und damit im mittleren Risikobereich. Es liegt in diesen Fällen zwar nur ein mittleres Risiko vor, bedenkt man aber, dass diese drei Patienten durchschnittlich erst 60,11 Jahre alt sind und mit hoher Wahrscheinlichkeit in den nächsten 10 bis 20 Jahren ein (kardio-) vaskuläres Ereignis erleiden, ist dies ein nicht akzeptables Ergebnis. In diesen Fällen sollte der Apotheker Rücksprache mit dem behandelnden Arzt halten und zu einer Therapieumstellung raten, sofern dies patientenindividuell realisierbar ist.

Grundsätzlich ist die Erhebung von Vitalwerten mittels Fragebogen kritisch zu betrachten, da sich der Befragende – in diesem Fall der Apotheker – nicht sicher sein kann, die tatsächlich richtigen Angaben (zum Beispiel Gewicht, Raucherstatus, HbA1c-Wert etc.) zu erhalten. Dennoch erwies sich die Patientenbefragung im Rahmen dieser Arbeit als eine sinnvolle Ergänzung zum reinen Medikationsassessment und zeigt, auch wenn der kausale Zusammenhang mit der hier angewandten Methode nicht eindeutig bewiesen werden kann, einen klaren Trend zwischen dem häufigen Auftreten von Hypoglykämien unter insulinotropen Therapieformen und der Komplikationsrate.

Die Analyse der Gesamtmedikation gekoppelt mit einer Patientenbefragung in der Apotheke unter Alltagsbedingungen können somit als geeignete Instrumente für eine „Real World Evidence“ betrachtet werden. Die zusätzliche Erstellung einer Risikoprognose mit Hilfe eines geeigneten Risikoscores, insbesondere für jüngere Patienten, ermöglicht dem Apotheker noch besser, rechtzeitig Hochrisikopatienten zu identifizieren und einen wichtigen Stellenwert bei der Prävention und besseren Versorgung von Menschen mit Diabetes einzunehmen. Die hier beschriebene Vorgehensweise ist die Basis, um weitere wichtige Erkenntnisse hinsichtlich der Zusammenhänge zwischen unterschiedlichen Therapieoptionen und Komplikationsrate zu gewinnen.

Eine sich dem Medikationsassessment anschließende patientenindividuelle Intervention im Sinne des „Case Managements“ bei einer kleinen Gruppe von gefäßgefährdeten Typ-2-Diabetikern trägt dazu bei, die Versorgungssituation zu verbessern. Dies betrifft vorrangig – wie in dieser Arbeit dargestellt – die Zielpopulation, die folgende Kriterien erfüllt:

- Typ-2-Diabetiker jünger als 65 Jahre
- Hypoglykämierisiko durch Antidiabetika und Komedikation
- Hohes (kardio-) vaskuläres Risiko, ableitbar anhand der Medikation, wie in Kapitel 4.3.4.8.  
*Ableitbare Risikofaktoren dargestellt, und mittels Patientenbefragung erfassbar*

Dementsprechend hat diese Arbeit mit der Durchführung eines Medikationsassessments und der zusätzlichen Patientenbefragung die Erkenntnis erbracht, dass nicht grundsätzlich alle Typ-2-Diabetiker, sondern nur ein geringer Prozentsatz an Patienten, die jedoch mit einem hohen kardiovaskulären Risiko belastet sind, individuell zu managen sind. Zur Identifikation dieser Patienten kann der Apotheker einen wichtigen Beitrag leisten.

#### 5.1.4. Kostenanalyse und errechnetes Kosteneinsparpotential

Zur Darstellung der gesamten Arzneimittelkosten eines Typ-2-Diabetikers wurde im Rahmen dieser Arbeit eine Kostenanalyse durchgeführt. Welcher ökonomische Nutzen durch den strukturierten Einsatz des Apothekers erzielt werden kann, wurde in der Darstellung eines Einsparpotentials verdeutlicht (siehe Kapitel 4.5. *Kostenanalyse*).

Die Kostenanalyse hat ergeben, dass die gesamten Arzneimittelkosten eines Typ-2-Diabetikers im Mittel bei 1.106,68 € pro Jahr liegen. Davon entfallen jährlich im Mittel 272,54 € pro Patient auf Antidiabetika (Insuline und OAD einschließlich GLP-1-Analoga). Das sind lediglich 24,60% der jährlichen Arzneimittelgesamtkosten.

Somit wird klar, dass beim Diabetes mellitus Typ 2 nicht die Arzneimittelkosten für die Krankheit selbst das Problem darstellen, sondern die Behandlungskosten der therapieintensiven vaskulären Folgekomplikationen. Dies konnte erstmals im Jahr 1998 im Rahmen der CODE-2®-Studie (Costs of Diabetes in Europe – Type 2) ermittelt werden [158]. Es wurden dazu von insgesamt 809 Patienten retrospektiv medizinische, demographische und ökonomische Daten aus Krankenakten erhoben und auf die Gesamtbevölkerung hochgerechnet. Noch wesentlich umfangreicher wurden im Jahr 2001 von der PMV Forschungsgruppe an der Universität Köln in der KoDiM-Studie (Kosten des Diabetes mellitus) die durch Diabetespatienten verursachten Kosten ausgewertet [149]. Die Auswertungen im Rahmen der KoDiM-Studie ergaben, dass die mittleren Kosten für Antidiabetika (Insuline und OAD), vergleichbar mit den Ergebnissen des hier durchgeführten Assessments, pro Diabetespatient lediglich bei 251 € jährlich liegen und die Begleit- und Folgeerkrankungen den Hauptanteil der Kosten ausmachen [149].

Somit ist nicht die Frage, wie man Arzneimittelkosten senken, sondern wie man die langfristig viel teureren Folgekomplikationen mit Hilfe einer effektiven und effizienten Arzneimitteltherapie reduzieren kann. Zur Darstellung eines möglichen Einsparpotentials wurde eine Hypothese formuliert, die es mittels einer Kostenhochrechnung zu beweisen galt. Es wurde behauptet, dass insulinotrope orale Antidiabetika initial zwar deutlich preisgünstiger sind als neuere innovative Therapieoptionen, die damit verbundenen Akutkomplikationen und Folgeschäden insgesamt jedoch zu höheren Kosten führen.

Eine vom Apotheker empfohlene alternative Therapieoption in Form eines DPP-4-Inhibitors ist zwar initial um 96 € pro Patient und pro Jahr teurer als die Regelversorgung mit insulinotropen Antidiabetika, führt jedoch zu weniger gravierenden kardiovaskulären Ereignissen bei Typ-2-Diabetespatienten und damit auch insgesamt zu weniger Kosten. Eine auf dem 21. Weltkongress der IDF vorgestellte Sammelanalyse konnte zeigen, dass bei mit Sitagliptin behandelten Typ-2-Diabetespatienten weniger kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) auftraten, als bei solchen, die einen Sulfonylharnstoff erhielten [159].

Die Kostenhochrechnung zeigt, dass ab 20 Jahren nach Therapieumstellung und einer 50%igen Erfolgswahrscheinlichkeit bei Patienten in der Interventionsgruppe jährlich etwa 4.522,50 € pro Diabetiker eingespart werden können. Auf alle Typ-2-Diabetiker in Deutschland, die jünger als 65 Jahre sind, hochgerechnet, sind das Kosteneinsparungen von über 11 Mrd. €. Die hier vorgenommene Kostenhochrechnung ist zwar mit methodischen Limitationen verbunden und nicht direkt in den Alltag übertragbar, dennoch kann durch die vom Apotheker empfohlene Therapieumstellung von einer deutlichen Kosteneinsparung ausgegangen werden und die Hypothese kann somit als bewiesen angesehen werden.

Die Kostensimulation zeigt, dass durch den Austausch insulinotroper Substanzen durch neue, initial teurere, Substanzen langfristig deutliche Einsparungen zu erzielen sind. Es sollte daher nicht am Arzneimittel, sondern mit dem Arzneimittel gespart werden.

## 5.2. Erkenntnisgewinn

Vor einigen Jahrzehnten galt die vorherrschende Meinung, dass das Absenken des Blutzuckers auf normnahe Werte die Voraussetzung für das Verhindern von angiopathischen Ereignissen ist [70]. Mit ähnlichen Behandlungskonzepten wie beim Typ-1-Diabetes, nämlich Korrektur erhöhter Blutzuckerwerte, wird seit Jahren versucht, die mit dem Typ-2-Diabetes assoziierten Gefäßereignisse zu reduzieren [1].

Schaut man sich allerdings die Diabetesstatistik an, die unter anderem mit etwa 26.000 Amputationen jährlich [5] einhergeht, wird deutlich, dass dieser Versuch fehlgeschlagen ist. Zudem gibt es bislang keinen wissenschaftlichen Beweis, dass eine Blutzuckersenkung bei Typ-2-Diabetes durch eine antidiabetische Therapie makroangiopathische Veränderungen verhindert [1]. So wurde durch das Festhalten an rein glukozentrisch ausgerichteten Therapiekonzepten leider die Etablierung anderer und möglicherweise besserer Behandlungskonzepte in der Diabetologie und deren Untersuchung in Endpunktstudien versäumt [1].

Erst in den letzten Jahren hat ein Umdenken in der Diabetologie begonnen. Dafür mitverantwortlich sind insbesondere die Ergebnisse mehrerer großer Studien, die im Jahr 2008 publiziert wurden und auf die in dieser Arbeit bereits ausführlich eingegangen wurde. Hier konnte weder die Gesamtmortalität noch die kardiovaskuläre Mortalität durch eine intensive Blutzuckersenkung vermindert werden [53], [54], [55]. Stattdessen kam es beim Auftreten schwerer Hypoglykämien als Folge der intensiven Blutzuckersenkung vermehrt zu kardiovaskulären Ereignissen, was einen kausalen Zusammenhang nahe legt [98].

Im Jahr 2011 stellte der Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen (SVR) in seinem Gutachten zur Über-, Unter- und Fehlversorgung im deutschen Gesundheitswesen, unter anderem in Bezug auf die medizinische Versorgung von Typ-2-Diabetikern, jedoch ein schlechtes Zeugnis aus [50]: Nach wie vor ist von einer unzureichenden Berücksichtigung patientenindividueller Versorgungsbedürfnisse die Rede und „dass Deutschland, nach den vorliegenden Daten, die international anerkannten Ziele einer zeitgemäßen Diabetikerversorgung bisher nicht erreicht hat“ [160]. Der Sachverständigenrat bezog sich dabei auf die St. Vincent Deklaration.



Bisherige Konzepte haben dementsprechend nicht den gewünschten Erfolg erbracht und es stellt sich weiterhin die Frage, wie die Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern verbessert werden kann. Es ist einleuchtend, dass die Etablierung neuer Versorgungsstrukturen notwendig ist. Bevor dies jedoch realisiert werden kann, muss eine strukturierte Analyse des Versorgungsalltags (Ist-Zustand) vorausgehen, denn nur so können Schwachstellen und Versorgungslücken identifiziert und Lösungsmöglichkeiten für eine verbesserte Prävention, Versorgung und Forschung entwickelt werden [161].

Die suboptimale Ausgangssituation in der Versorgung von Typ-2-Diabetikern war der Anlass für die Durchführung eines umfassenden Medikationsassessments durch den Apotheker im Rahmen dieser Arbeit. Dabei sollte überprüft werden, wie ein Assessment gestaltet werden muss, damit es als sinnvolles Instrument zur Analyse der Versorgungssituation sowie zur Darstellung von Therapiedaten unter Alltagsbedingungen angewendet und ob dies als Basis zur Optimierung der Ausgangssituation angesehen werden kann. Dies konnte mit dieser Arbeit gezeigt werden.

Die Ergebnisse des hier durchgeführten Medikationsassessments lassen erkennen, dass die Versorgungssituation größtenteils tatsächlich nicht den aktuellen Anforderungen, die an eine kardiometabolische Therapiekonzeption gestellt werden, entspricht. Es konnte gezeigt werden, dass nach wie vor zu viele insulinotrope Substanzen zum Einsatz kommen und dass hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos der Betroffenen ein dringender Handlungsbedarf besteht. Zur Prognoseverbesserung eines Typ-2-Diabetikers bedarf es der Abkehr von rein glukozentrisch ausgerichteten Therapieformen, die mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko einhergehen. Stattdessen sind für die sehr heterogene Patientengruppe multimodale Therapieansätze mit neuen innovativen Antidiabetika zu empfehlen.

Das bedeutet ein vom Apotheker durchgeführtes Assessment mit dem Ziel die Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern zu verbessern, sollte grundsätzlich nach der gefäßzentrierten Sichtweise ausgerichtet sein. Der Apotheker kann Einfluss auf die Verbesserung der Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern haben, wenn er aus dem Assessment die richtigen Schlüsse zieht. Im Hinblick auf die Vermeidung (kardio-) vaskulärer Folgekomplikationen sollte der Fokus bei der Prävention insbesondere auf jüngere (nach WHO Definition < 65 Jahren) Typ-2-Diabetiker gerichtet sein. Aufgrund dessen ist die Gruppeneinteilung der Diabetiker in Abhängigkeit des Hypoglykämierisikos in Verbindung mit dem Alter sinnvoll.

Die Therapie mit neueren innovativen Antidiabetika wie DPP-4-Inhibitoren oder GLP-1-Analoga, die sowohl gewichtsneutral als auch glukoseabhängig wirksam sind und dadurch nicht mit einem erhöhten Risiko für Hypoglykämien einhergehen, insbesondere bei jüngeren kardiovaskulär gefährdeten Patienten innerhalb der Leitlinie, wäre optimal. Für diese Substanzen sind weitere Endpunktstudien abzuwarten, aber basierend auf dem zugrundeliegenden Wirkmechanismus kann ein positiver Effekt auf das kardiovaskuläre Risiko postuliert werden [1].

Auch bei der Komedikation eines Typ-2-Diabetikers kann der Apotheker darauf achten, mögliche Schwachstellen in Form von das Hypoglykämierisiko zusätzlich erhöhende Begleitmedikamente zu vermeiden.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder das Auftreten pharmakodynamischer Interaktionen sind nicht grundsätzlich vermeidbar und müssen patientenindividuell diskutiert werden (zum Beispiel: Gleichzeitige Therapie mit Betablocker oder Glucocortikoiden), dennoch können sie vom Apotheker identifiziert werden. Zudem ist es möglich, anhand der Komedikation bestimmte weitere Komorbiditäten abzuleiten, um das kardiovaskuläre Risiko noch besser einzuschätzen.

Zur umfassenden Bewertung der Versorgungssituation sind zudem Patientenbefragungen unerlässlich. Der Apotheker kann dadurch die analysierten Medikationsdaten mit patientenindividuellen Outcomes in Verbindung bringen.

Das vom Apotheker durchgeführte umfassende Medikationsassessment unter Einbeziehung von Leitlinien und Outcomes kann dementsprechend als ein geeignetes Instrument zur Analyse des Versorgungsalltags angesehen werden. Richtet man den Fokus insbesondere auf jüngere kardiovaskulär gefährdete Diabetespatienten (mit hohem Risiko für mikro- und v.a. makrovaskuläre Komplikationen), identifiziert diese rechtzeitig und leitet bei diesen Patienten ein „Case Management“ ein, können möglicherweise vaskuläre Folgekomplikationen vermieden werden.

Einen endgültigen Beweis der zu Beginn dieser Arbeit aufgestellten Hypothese kann der im Folgenden dargestellte Lösungsansatz unter Langzeitbeobachtung erbringen.

### 5.3. Ausblick

In Deutschland gibt es nach wie vor Defizite bei der Diabetes-Prävention und -Versorgung. Zu diesem Ergebnis kommt unter anderem auch das IGES Institut in seinem Gutachten [49]. Wesentliche patientenrelevante Ziele, die bereits im Jahr 1989 in der St. Vincent Deklaration festgehalten wurden, sind bis heute nicht erreicht. Vor diesem Hintergrund und aufgrund der weiter steigenden Prävalenz und Inzidenz bei dieser Erkrankung, ergibt sich ein deutlicher Handlungsbedarf für alle Beteiligten.

Im Vergleich zu anderen Ländern (z.B. Finnland) gibt es in Deutschland keine nationale Diabetesstrategie und auch kein Zentralregister, was zur Planung und Steuerung von gezielten Maßnahmen zur Prävention und besseren Versorgung von Menschen mit Diabetes jedoch eine wesentliche Voraussetzung darstellt.

Auf Basis der Erkenntnisse dieser wissenschaftlichen Arbeit kann der Apotheker als Versorgungsmanager chronischer Erkrankungen bei der Generierung valider Daten und beim Aufbau eines nationalen Diabetesregisters aufgrund seiner pharmakologischen Kenntnisse und seiner vor-Ort-Situation und dem damit für den Patienten verbundenen niedrigschwelligen Zugang einen wichtigen Beitrag zur rechtzeitigen Identifizierung (kardio-) vaskulär gefährdeter Typ-2-Diabetiker leisten. Eine Gesamtstrategie, die Prävention, Darstellung von Therapiedaten unter Alltagsbedingungen und die nachweisbare Erhöhung von Nutzen und Qualität miteinander verknüpft, kann auf diese Weise verfolgt werden.

Mit dieser strategischen Neuausrichtung hat der Apotheker die Möglichkeit, Ziel- und Steuerungsparameter, die für das „managen“ von Hochrisikopatienten notwendig sind, zu optimieren, regelmäßig zu überprüfen und weiterzuentwickeln. So kann die patientenzentrierte Versorgung tatsächlich im Alltag umgesetzt und die Therapie an die Bedürfnisse und Lebensführung des individuellen Patienten angepasst werden.

Dieses Vorgehen ist für den Berufsstand eine Chance, sich aktiv in die Versorgung chronisch kranker Menschen einzubringen und einen wertvollen Beitrag zur Verbesserung der Versorgungssituation zu erbringen. Ein solches Register ist zudem auf andere chronische Erkrankungen übertragbar und kann beispielsweise um chronische Wunden und Multimorbide ergänzt werden.

Jede sich beteiligende Apotheke könnte zu Beginn fünf Typ-2-Diabetiker pharmazeutisch betreuen, die gesamte Medikation im Apothekensystem aufnehmen, speichern und entsprechend regelmäßig aktualisieren. Bestimmte Voraussetzungen benötigt die Apotheke hierfür nicht. Die Definition der Zielpopulation, die für das Register interessant ist, sollte allerdings nach den in dieser Arbeit definierten Kriterien erfolgen. Zudem sollte jede Apotheke denselben Fragebogen zur Erfassung der Vitalwerte und der Patient Reported Outcomes verwenden. Zum Start des Aufbaus eines Registers ist ein flächendeckendes Netz von Apotheken, beispielsweise Verbundapotheken wie die Avie-Apothekenkooperation gut geeignet, da die Daten der einzelnen Apotheken transparent mit der entsprechenden Hard- und Software an einen Zentralrechner weitergeleitet und in eine Datenbank/ ein Register eingepflegt werden können. Zudem können regelmäßig anhand eines Fragebogens Outcomes und Laborparameter vom Patienten erfragt, aufgenommen und eingepflegt werden.

Zum jetzigen Zeitpunkt handelt es sich dabei um erste Ideen und um einen Lösungsansatz dieser Arbeit, wie der Apotheker zukünftig seinen Versorgungsauftrag neu interpretieren, seinen Beitrag zur Verbesserung der Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern leisten sowie die hier aufgestellte Hypothese endgültig beweisen kann.

So könnte das Modell gegebenenfalls aussehen:

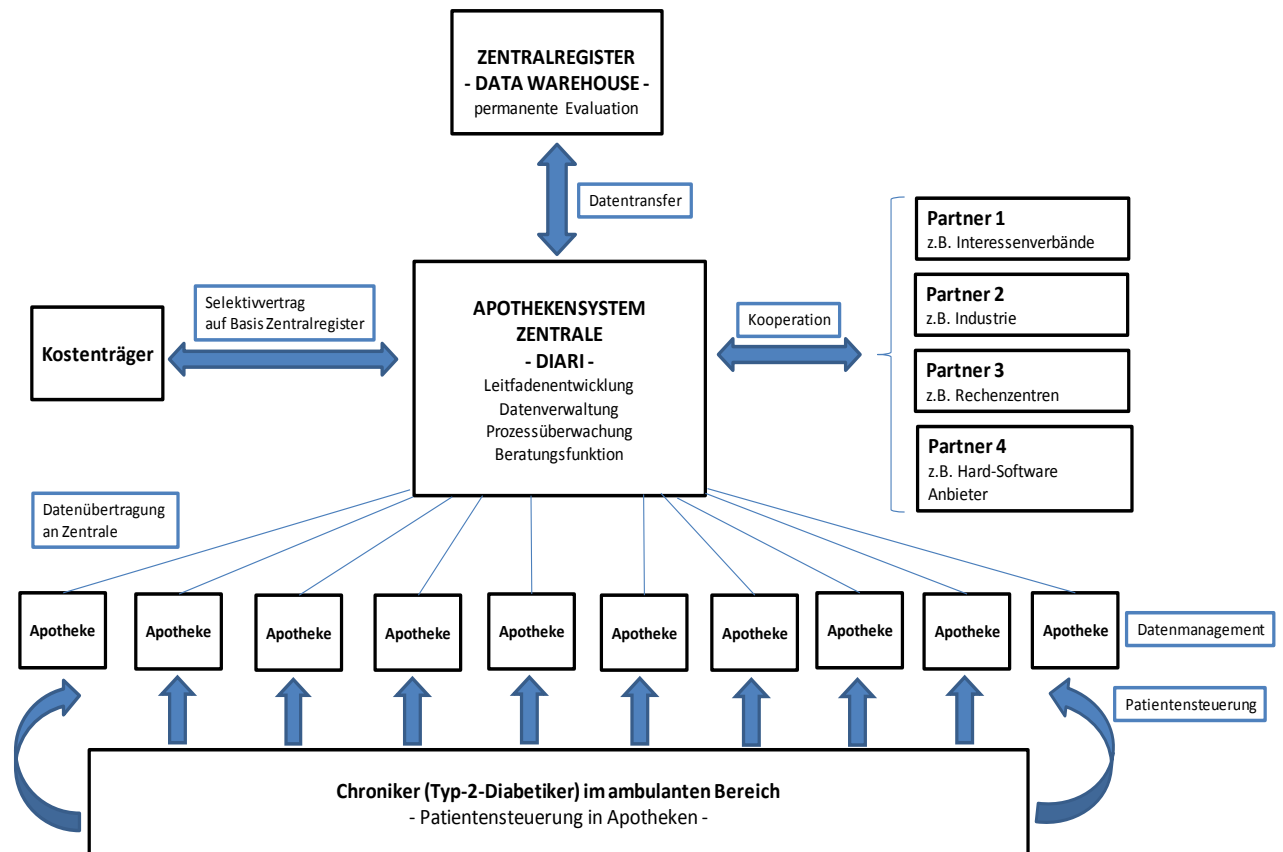


Abbildung 92: Modell eines zentralen Diabetesregisters

Damit Fehl-, Über- und Unterversorgung bei Chronikern im Allgemeinen patientenindividuell bestmöglich identifiziert werden, Behandlungsprozesse ggf. angepasst und spezielle Versorgungsbedürfnisse ausreichend berücksichtigt werden können, ist die Kombination aus beobachtender (NIS) und experimenteller (RCT) Untersuchungsformen, ein sogenanntes „Hybriddesign“ (Professor Edmund Neugebauer) [162] ratsam. Als Basis zur langfristigen Erfassung der Versorgungsqualität dient der Aufbau eines Zentralregisters.

Einen vergleichbaren, von Apothekern initiierten Ansatz, der den Versorgungsalltag von Typ-2-Diabetikern in ähnlicher Art und Weise analysiert, gibt es derzeit nicht. Einen ähnlichen Ansatz gibt es derzeit lediglich von IMS Health.

## 6. Zusammenfassung

### Hintergrund und Zielsetzung

Die Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern hat sich seit der im Jahre 1989 formulierten St. Vincent Deklaration nicht maßgeblich verbessert. Durch das Festhalten an rein glukozentrisch ausgerichteten Therapiekonzepten ist es bislang weder gelungen, die Zahl (kardio-) vaskulärer Folgeschäden zu reduzieren, noch alternative und vermutlich bessere Behandlungskonzepte in der Diabetologie zu etablieren. Vor diesem Hintergrund wird im Rahmen dieser Arbeit untersucht, ob und inwieweit der Apotheker mit der Durchführung eines umfassenden Medikationsassessments sowie der anschließenden Überwachung relevanter Behandlungsparameter und der gegebenenfalls erforderlichen Einleitung geeigneter Maßnahmen Einfluss auf die Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern haben kann.

Erst in den letzten Jahren findet ein Umdenken statt: Die Publikation mehrerer Studien im Jahr 2008 mit der Erkenntnis, dass die intensive Blutzuckersenkung bei Typ-2-Diabetes durch insulinotrope Therapieformen keine makroangiopathischen Folgeschäden verhindert, hat den „Wandel vom glukozentrischen Weltbild zum kardiovaskulären Risikomanagement“ in Gang gebracht. Dennoch ist es noch ein weiter Weg, bis eine ausgereifte kardiometabolische Therapiekonzeption breiten Eingang in die Versorgungsrealität findet. Somit ist die Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern nach wie vor verbesserungsfähig.

### Methodik

Eine zu Beginn durchgeführte Literaturrecherche zeigt, dass es bislang keinen vergleichbaren, von einem Apotheker initiierten Ansatz gibt.

Zur Durchführung des Medikationsassessments dienen die Daten aus insgesamt drei Apotheken. Diese Daten werden mit Hilfe der Apothekensoftware INFOPHARM Profiline 2.3-6/1 von Awinta extrahiert und im weiteren Vorgehen analysiert. Die ursprüngliche Ausgangsdatei wird mehreren Filtern unterzogen, so dass eine Basisdatei entsteht, die alle relevanten Patienten- und Medikationsdaten von insgesamt noch 382 Typ-2-Diabetikern innerhalb von vier Jahren (2009 bis einschließlich 2012) beinhaltet. In die Analyse werden Erkenntnisse aus kardiovaskulären Endpunktstudien sowie die aktuelle Nationale Versorgungsleitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“ einbezogen. Beide dienen zum Abgleich mit der Versorgungsrealität.

Zur Patientenbefragung, die das reine Medikationsassessment ergänzt, dient der selbst entwickelte Fragebogen (siehe Anhang 12.1), in dem folgende Parameter abgefragt werden:

1. Patientenangaben (Name, Adresse, Geburtsdatum)
2. Angaben zum/ zu den behandelnden Arzt/ Ärzten
3. Angaben zur Apotheke
4. Basisgesundheitsdaten
  - 4.1. Diabetestyp
    - Zeitpunkt der Diabetesdiagnose/ Erkrankungsdauer
  - 4.2. DMP/ Schulung

#### 4.3. Vitalwerte

- HbA1c-Wert
- BMI
- Blutdruck
- Nüchtern glukose
- Gesamtcholesterin/ HDL/ LDL
- Blutzuckerselbstmessung
- Raucherstatus
- weitere diagnostizierte Erkrankungen

#### 4.4. Angaben zur Medikation

5. Ereignisse (Blutzuckerentgleisungen, Krankenhausaufenthalte)
6. Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität/ Quality of Life (QoL)

Eine weitere Befragung von insgesamt zehn Experten (Hausärzte, Diabetologen und Angiologen) wird zur besseren Einschätzung der aktuellen Versorgungssituation genutzt (hingewiesen in Kapitel 1.4.2. *Paradigmenwechsel in der Therapie von Typ-2-Diabetikern*). Die gestellten Fragen sind im Anhang 12.2 zusammengefasst.

### Ergebnisse

Das Medikationsassessment zeigt, dass der Versorgungsalltag bei einem bestimmten Prozentsatz der untersuchten Diabetespatienten tatsächlich nicht die Anforderungen erfüllt, die an eine kardiometabolische Therapiekonzeption gestellt werden. Nach wie vor werden zum Zeitpunkt der Datenauswertung im Jahr 2013 bei über der Hälfte (53,66%) der insgesamt 382 analysierten Typ-2-Diabetiker insulinotrope Antidiabetika wie Insuline, Sulfonylharnstoffe oder Glinide zumindest zeitweise eingesetzt. Diese Substanzen sind mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko verbunden und sollten, nach Erkenntnissen aus den in diese Arbeit einbezogenen kardiovaskulären Endpunktstudien, kritisch diskutiert werden.

Hypoglykämien steigern aktuellen Daten zufolge das kardiovaskuläre Risiko erheblich und sollten daher, insbesondere bei jungen (nach WHO < 65 Jahre), neu diagnostizierten Typ-2-Diabetikern ohne vaskuläre Vorschädigungen und noch hoher Lebenserwartung, nicht bzw. nur nach ausgiebiger Nutzen-Risiko-Bewertung zum Einsatz kommen.

Wie das Assessment zeigt, handelt es sich bei der hier untersuchten Diabetikerkohorte mehrheitlich um alte, multimorbide Patienten. Nur insgesamt 77 (20%) und damit ein kleiner Prozentsatz der 382 Typ-2-Diabetiker sind jünger als 65 Jahre. Diese Patienten sollten bei der Durchführung eines Assessments im Hinblick auf die Vermeidung kardiovaskulärer Folgekomplikationen jedoch im Fokus stehen. Neuere inkretinbasierte Therapieformen wie DPP-4-Inhibitoren oder GLP-1-Analoga kommen zwar häufiger bei den jüngeren als bei den älteren (> 65 Jahre) Patienten zum Einsatz, dennoch werden auch die jüngeren Patienten nach wie vor mehrheitlich mit insulinotropen Therapieformen behandelt.

Zur besseren Einschätzung der Versorgungsqualität von Typ-2-Diabetikern ist es zudem von Interesse, den aktuellen Versorgungsstand mit den Vorgaben der NVL „Therapie des Typ-2-Diabetes“ zu vergleichen.

Aufgrund der hohen Flexibilität der Leitlinie und der von den Experten nicht einheitlich empfohlenen Vorgehensweise bei der Wirkstoff-/ Therapieauswahl, ist es jedoch nicht gelungen, einzelne Therapieformen grundsätzlich als „leitlinienkonform“ oder „nicht leitlinienkonform“ einzustufen. Grundsätzlich ist jede Therapieform oder Medikamentenkombination in irgendeiner Form in der Leitlinie wiederzufinden. Vor dem Hintergrund dieser nicht einheitlichen Expertenempfehlungen und der unübersichtlichen Fülle möglicher Therapieoptionen erweist sich der Abgleich der im Versorgungsalltag eingesetzten antidiabetischen Therapieformen mit der NVL „Therapie des Typ-2-Diabetes“ als schwierig.

Da der Diabetes mellitus Typ 2 in den meisten Fällen mit Begleiterkrankungen wie Hypertonie, Dyslipidämie und Adipositas einhergeht, wird im Rahmen des Medikationsassessments zudem die verschreibungspflichtige Komedikation analysiert. Auch diese kann in bestimmten Fällen mit Gefahren für den Patienten verbunden sein. Wirkstoffgruppen wie Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, ACE-Hemmer, Schilddrüsenhormone, Fibrate oder hoch dosierte Salicylate (2-3g/d) können für einen Typ-2-Diabetiker mit pharmakodynamischen Interaktionen und dementsprechend mit einem (ggf. zusätzlich) erhöhten Hypoglykämierisiko einhergehen, auf die der Apotheker aufmerksam machen sollte. Zudem kann der Apotheker anhand der Medikation bestimmte (kardio-) vaskuläre Risikofaktoren ableiten, die es ermöglichen, kardiovaskulär gefährdete Diabetespatienten zu identifizieren. Mit dieser Vorgehensweise ist es gelungen, zehn Typ-2-Diabetiker, die jünger als 65 Jahre sind, bereits zum jetzigen Zeitpunkt jedoch schon fünf kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen, zu identifizieren. Speziell bei dieser Patientengruppe ist ein auf dem Medikationsassessment aufbauendes „Case Management“ einschließlich einer Therapieumstellung /-anpassung empfehlenswert. Ist das Ziel die Vermeidung möglicher zukünftig auftretender Gefäßereignisse, sollten diese Patienten in ihrer antidiabetischen insulinotropen Therapie auf ein neueres Antidiabetikum umgestellt werden. Diese Substanzen bergen weder ein erhöhtes Hypoglykämierisiko, noch führen sie bei den meist ohnehin adipösen Typ-2-Diabetikern zu einer weiteren Gewichtszunahme.

Die zusätzlich im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Patientenbefragung lässt einen eindeutigen Trend zwischen antidiabetischer Therapieform und Komplikationsrate erkennen: Typ-2-Diabetiker, die mit insulinotropen Antidiabetika (Insulin, Sulfonylharnstoff, Glinid) therapiert werden, berichten deutlich häufiger von Blutzuckerentgleisungen – insbesondere von Hypoglykämien – sowie von diabetischen Folgekomplikationen an Auge, Nieren und Füßen als Typ-2-Diabetiker, die mit anderen Substanzen therapiert werden. Bei drei der zehn Hypoglykämie- und damit auch kardiovaskulär gefährdeten jüngeren Typ-2-Diabetikern konnte durch die zusätzliche Befragung und der Risikobewertung mittels ARRIBA-Score bereits zum jetzigen Zeitpunkt (2015) ein mittleres Risiko, in den nächsten zehn Jahren einen Herzinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden, festgestellt werden. Es handelt sich hier zwar nur um eine geringe Patientenzahl und um ein mittleres Risiko, bedenkt man jedoch, dass diese Patienten durchschnittlich erst 60 Jahre alt sind, erfordert dieses Ergebnis Handlungsbedarf in Form eines „Case Managements“.

Zudem verdeutlicht die durchgeführte Kostenanalyse, dass nicht die Arzneimittelkosten eines Typ-2-Diabetikers selbst das Problem darstellen, sondern die hohen Kosten, die durch die diabetischen Folgekomplikationen zustande kommen.

In dieser Arbeit wird eine Vorstellung darüber gegeben, in welcher Höhe durch die vom Apotheker empfohlene, initial teurere antidiabetische Therapie mit einem DDP-4-Inhibitor langfristig – im Vergleich zur Regelversorgung mit preiswerteren insulinotropen Antidiabetika – Kosten eingespart werden könnten.

### **Schlussfolgerungen**

Nicht prinzipiell alle Typ-2-Diabetiker sind schlecht versorgt. Es konnten jedoch mittels umfassendem Medikationsassessment diejenigen Typ-2-Diabetiker identifiziert werden, die bereits in jungen Jahren, ableitbar an ihrer Gesamtmedikation und den abgefragten Laborparametern im Fragebogen, ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko aufweisen. Dementsprechend könnten diese Patienten von einer vom Apotheker empfohlenen Therapieumstellung im Rahmen eines „Case Managements“ profitieren. Insbesondere für diese Diabetespatienten sollten das Therapieziel nicht allein die Blutzuckersenkung selbst, sondern vielmehr die Vermeidung von Hypoglykämien und der Gefäßschutz durch eine gute Blutdruck- und Lipidwerteinstellung sein.

Abschließend kann das umfassende Medikationsassessment (Analyse der Gesamtmedikation, Patientenbefragung plus Laborparameter) als ein geeignetes Instrument zur Risikoprädiktion bei Typ-2-Diabetikern eingestuft werden. Ist das Ziel die Vermeidung diabetischer Folgekomplikationen sollte das Assessment jedoch grundsätzlich gefäßzentriert ausgerichtet sein. Die Kostenanalyse und die Darstellung des möglichen Einsparpotentials verdeutlichen den Nutzen des Einsatzes des Apothekers aus ökonomischer Sicht. Die zusätzliche Patientenbefragung ergänzt das Medikationsassessment und ermöglicht dem Apotheker Zusammenhänge zwischen Medikation und Outcomes herzustellen. Mögliche Versorgungsmängel können so noch besser detektiert werden. Langfristig kann der Apotheker mittels „Case Management“, das auf dem Medikationsassessment aufbaut, insbesondere bei jüngeren, kardiovaskulär gefährdeten Diabetikern, zu einer Verbesserung der Versorgungssituation beitragen. Mit der systematischen Erhebung von Versorgungsdaten in Apotheken kann der Apotheker nicht nur auf individueller Ebene positive Veränderungen bewirken, sondern er kann zusätzlich zur Verbesserung der epidemiologischen Datenbasis im Land beitragen und damit im Rahmen der Versorgungsforschung die Grundlagen für weitergehende wissenschaftliche Auswertungen schaffen.

Letztendlich bedarf es zur Verbesserung der Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern ein „Case Management“ für jüngere, kardiovaskulär gefährdete Typ-2-Diabetiker und der Abkehr von rein blutzuckerzentrierten Therapieansätzen mit insulinotropen Substanzen. Das individuelle „managen“ des kleinen Prozentsatzes an denjenigen Diabetespatienten, deren Risiko, in den nächsten zehn bis zwanzig Jahren eine Folgekomplikation zu erleiden, groß ist sowie multimodale Therapieansätze und der Einsatz neuerer innovativer Antidiabetika sind notwendig. Wie sich die Komplikationsrate bei speziell diesen Patienten über mehrere Jahre unter einem neuen Therapieansatz ohne Hypoglykämierisiko im Vergleich zur Regelversorgung entwickeln würde, könnte der Apotheker mittels Diabetesregister überprüfen.

Mit dieser Vorgehensweise kann der Apotheker seinen Versorgungsauftrag neu interpretieren, einen wichtigen Beitrag zur Versorgungsforschung und damit zur Verbesserung der Versorgungsqualität von Typ-2-Diabetikern leisten sowie die zu Beginn dieser Arbeit aufgestellte Hypothese endgültig beweisen.



## 7. Summary

### Background

The healthcare situation of type 2 diabetes patients hasn't substantially improved since the formulation of the St. Vincent declaration in 1989. Due to adhering strictly on blood-glucose-centered treatment concepts there hasn't been success yet of neither reducing the amount of consequential (cardio-) vascular events nor of establishing alternative and probably better treatment concepts in diabetology. Considering that background this is to investigate within the context of this thesis how and to what extent a pharmacist could have an influence to the healthcare situation of type 2 diabetes patients by implementing a comprehensive medication assessment as well as the subsequent surveillance of relevant treatment parameters and the initiation of appropriate actions to be taken if necessary.

Just a few years ago a change of thinking has occurred: the publication of several studies in 2008 with the finding that the intensive decrease of blood sugar levels of type 2 diabetes patients through insulinotropic treatments doesn't avoid consequential macroangiopathic damage, led to a „shift from a blood glucose centered episteme to a cardiovascular risk management“. Though it is still a long way until a cardio metabolic treatment concept finds broad access to healthcare reality.

### Methods

A literature search which was conducted at the beginning shows that there hasn't been a comparable approach yet initiated by a pharmacist.

For conduction of the medication assessment data from three pharmacies in total are utilized. This data is extracted and subsequently analyzed by the Awinta pharmacy software INFOPHARM Profiline 2.3-6/1. The initial raw data is filtered by several filters to get a basic data set which contains all relevant patient and medication data of the remaining 382 type 2 diabetes patients within four years (from 2009 to 2012 inclusively). Analysis includes findings from cardiovascular outcome studies as well as the current national healthcare guideline „therapy of type 2 diabetes“. Both are used for the comparison with healthcare reality.

The self-developed questionnaire is utilized for a patient survey which supplements the medication assessment by assessing the following parameters:

1. patient data (name, adress, date of birth)
2. information to involved physicians
3. information to involved pharmacy
4. basic health data
  - 4.1 diabetes type
    - time of diabetes diagnosis/length of disease
  - 4.2 DMP/training

### 4.3 vital signs

- HbA1c-value
- BMI
- Blood pressure
- Fasting glucose
- Total cholesterol/HDL/LDL
- self-testing blood sugar
- smoker status
- other diagnosed diseases

### 4.4 information to medication

5. events (blood sugar imbalances, hospitalisation)
6. questions to health-related life quality/Quality of Life (QoL)

Another consultation of 10 experts in total (general practitioners, diabetologists and angiologists) is gathered for the better estimation of the latest healthcare situation (referred in chapter 1.4.2 *Change of paradigm in therapy of type 2 diabetes patients*). The asked questions are summarized in appendix 12.2.

## Results

The medication assessment shows that the daily healthcare routine doesn't actually meet the criteria of a cardiometabolic therapy conception among a certain percentage of investigated diabetes patients. Still there are insulinotropic antidiabetics like insulins, sulfonylureas or glinides which are used at least partially among more of half (53,66%) of the 382 analyzed type 2 diabetes patients by the time of data analysis in 2013. These substances are associated with an increased risk of hypoglycemia and should be discussed critically due to the findings of the cardiovascular outcome studies which are included in this thesis.

According to current data hypoglycemic events are increasing the cardiovascular risk significantly and hence should not be used or only be used after an extensive risk-benefit assessment particularly among young (according to WHO < 65 years old), newly diagnosed type 2 diabetes patients without pre-existing vascular morbidities and still a high life expectancy. As the assessment shows the investigated cohort of diabetes patients is predominantly about old, multimorbid patients. Just 77 (20%) in total and hence a small percentage of the overall 382 type 2 diabetes patients are younger than 65 years old. Nevertheless these patients should be focused when conducting the assessment with regard to avoiding consequently cardiovascular damages. Even though newly incretin-based treatments like DPP-4 inhibitors or GLP-1 analogs are indeed used more frequently among younger than among older (>65) patients, the younger patients are still treated with predominantly insulinotropic therapies.

To get better valuation of the healthcare quality of type 2 diabetes it's moreover of interest to compare the recent healthcare provision with NVL (national healthcare guideline) "therapy of type 2 diabetes" guidelines.

With regards to the high flexibility and the inconsistently recommended procedures concerning the choice of active ingredients/treatments of this guideline there has been no success of classifying single treatments basically as "guideline adherent" or "not guideline adherent".

Basically every treatment or medication combination is found in the guideline in some way. With this background of inconsistent expert recommendations and the confusing abundance of treatment options the comparison of antidiabetic treatments in daily healthcare routine with the NVL (national healthcare guideline) “therapy of type-2-diabetes” turns out as difficult.

Since type 2 diabetes mellitus is often associated with comorbidities like hypertension, dyslipidemia and obesity, co-medication which is subject to medical prescription is also analyzed in a medication assessment. In some cases co-medication could also be linked to hazards for the patient. Drug classes like beta-agonists, ACE inhibitors, thyroid hormones, fibrates or salicylic acids in high dosages (2-3g/d) may lead to pharmacodynamic interactions and could be associated accordingly to a (additionally) higher risk of hypoglycemia which should be alerted by the pharmacist. Furthermore certain cardiovascular risk factors can be derived by the pharmacist who would allow identifying patients which are at high risk for cardiovascular events. With this approach it has been possible to identify ten type 2 diabetes patients which are younger than 65 years old but though already show five cardiovascular risk factors at this time. Especially among this group of patients a medication assessment based “case management” which includes a change or an adjustment of the treatment appears to be commendable. If the objective would be the prevention of possible future vascular events those patients should be switched from their antidiabetic insulinotropic treatment to a newer antidiabetic drug. Those drugs neither involve the danger of an increased hypoglycemic risk nor are they leading to a gain in weight especially among type 2 diabetes patients who suffer from obesity anyway most of the time.

The additionally conducted survey in this thesis shows a clear trend between antidiabetic treatment and complication rate: type 2 diabetes patients which are treated with insulinotropic antidiabetic drugs (insulin, sulfonylurea, glinide) are reporting blood sugar imbalances –especially hypoglycemic events- as well as consequently diabetic complications regarding eyes, kidneys and feet much more frequently as those who are treated with other drugs. With respect to the additionally conducted survey and the risk assessment by use of the ARRIBA score it was possible to show a moderate risk at this time (2015) for three out of those ten younger type 2 diabetes patients which are at risk for hypoglycemic- and cardiovascular events to suffer from a myocardial infarction or a stroke within the next ten years. This is just about a small number of patients and a moderate risk but considering that these patients are about 60 years old on average this result shows a demand for action in terms of a “case management”.

The conducted cost-analysis illustrates moreover that not the costs for drugs for a type 2 diabetes patient are the problem, it's more the costs which come into being by the consequent diabetic complications.

This thesis will give an idea about the savings which could be achieved in a longer view with an initially more expensive but from a pharmacist's perspective recommended antidiabetic treatment with DPP-4 inhibitors compared to the daily healthcare routine with cheaper insulinotropic antidiabetic drugs.

### Conclusions

Basically not every type 2 diabetes patient receives bad healthcare. With help of a comprehensive medication assessment it was possible though to identify those type 2 diabetes patients who have already shown – derived from their entire medication and lab parameters in the questionnaire – a very high cardiovascular risk in younger years. According to this, those patients could benefit from a change of treatment in terms of a “case management” recommended by a pharmacist. Especially for those diabetes patients a decreased blood sugar level shouldn't be the only aim of their treatment but rather the prevention of hypoglycemic events and the vascular protection in order to well controlled blood pressure and lipid values.

Finally the comprehensive medication assessment (analysis of the entire medication, patient survey plus lab values) can be rated as a suitable instrument for the risk prediction of type 2 diabetes patients. If the aim is to avoid consequent diabetic complications the assessment should be adjusted vascular-centered though. The cost analysis and the illustration of the possible potential for savings are pointing out the benefit of the pharmacist's effort from an economic perspective. The additional patient survey complements the medication assessment and facilitates the pharmacist to identify correlations between medication and outcomes. Possible lacks of healthcare can be better detected that way.

In a longer view the pharmacist is able to contribute to an improved healthcare situation via „case management“ –which is based on the medication assessment- especially among younger diabetic patients at risk for cardiovascular events. With a systematic evaluation of healthcare data in pharmacies the pharmacist is not only able to accomplish positive changes on an individual level, the pharmacist can additionally contribute to an advanced epidemiological data basis of a country and thereby build up a basis for further scientific analysis in context of healthcare research.

Ultimately there is a need of an improved healthcare situation for type 2 diabetes patients with the help of a „case management“ for younger type 2 diabetes patients which are at risk for cardiovascular events and a renunciation of strict blood sugar centered therapy approaches with insulinotropic substances. The individual „management“ of a small percentage of those diabetes patients whose risk is really high to suffer from a consequent complication as well as multimodal therapy approaches and the application of newer innovative antidiabetic drugs are necessary. How the complication rate would develop with the help of this new therapy approach over several years compared to the regular daily healthcare especially among these patients would be verifiable by a pharmacist by the use of a diabetes register.

With this approach the pharmacist can interpret his healthcare mandate in a new way, contribute an important input to healthcare research and to an improvement of healthcare quality of type 2 diabetes patients as well as finally prove the hypothesis which was formulated at the beginning of this thesis.

## 8. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABDA	Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADA	American Diabetes Association
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation
AH	Altenheim
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
Apo-VK	Apothekenverkaufspreis
ASS	Acetylsalicylsäure
AT <sub>1</sub>	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisch
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body Mass Index
BZ	Blutzucker
BOT	Basalunterstützte orale Therapie
CHMP	Committee for Medicinal Products für Human Use
CODE-2	Costs of Diabetes in Europe – Type 2
CSII	Insulinpumpen-Therapie
CSV	Comma-separated values
CT	Konventionelle Insulintherapie
D	Diabetologe
DDB	Deutscher Diabetiker Bund

DDD	Daily defined dose
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DEGS 1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DIARI	Diabetikerrisikomanagement
DIMDI	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information
DMP	Disease-Management-Programme
DMT2	Diabetes mellitus Typ 2
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DPP-4	Dipeptidylpeptidase-4
EADV	Einbindung der Apotheker in die Diabetiker-Versorgung
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EMA	European Medicines Agency
ESC	European Society of Cardiology
FDA	Food and Drug Administration
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIP	Glucose-dependent insulintropic Peptid
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like-Peptid 1
HA	Hausarzt
HDL	High-density Lipoprotein
HEART-2D	Hyperglycemia and its Effects After Acute Myocardial Infarction on Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes mellitus
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
ICT	Intensivierte konventionelle Insulintherapie

IFG	Impaired Fasting Glucose
IGT	Impaired Glucose Tolerance
IQUIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KoDiM	Kosten des Diabetes mellitus
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
KV	Kassenärztliche Vereinigung
LADA	Late onset Autoimmune Diabetes in Adults
LDL	Low-density Lipoprotein
MACE	Major Adverse Cardiac/ Cardiovascular Events
MODY	Maturity-onset Diabetes of the Young
NIS	Nicht Interventionelle Studie
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NYHA	New York Heart Association
OAD	Orale Antidiabetika
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PPAR- $\gamma$	Peroxisomal Proliferator Activated Receptor
PRO	Patient Reported Outcome
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial

RECORD-Studie	Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes
RKI	Robert Koch Institut
Rx	Verschreibungspflichtig (lat. „Recipe“)
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SGLT-2	Sodium-Glucose Cotransporter-2
SH	Sulfonylharnstoff(e)
SIT	Supplementäre Insulintherapie
SMBG	Self-Monitoring of Blood Glucose
SVD	St. Vincent Deklaration
SVR	Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen
T2D	Typ-2-Diabetiker
TTR	Teststreifen
UGDP	University Group Diabetes Program Study
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial
VDBD	Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe Deutschland
VstG	Versorgungsstrukturgesetz
WHO	Weltgesundheitsorganisation



## 9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Das metabolische Syndrom, aus [11] und [8] .....	6
Tabelle 2: Differentialdiagnostische Kriterien für Typ-1- und Typ-2-Diabetes bei Diagnosestellung, aus [21] .....	8
Tabelle 3: Gegenüberstellung Inkretinmimetika (Informationen aus [44], [43], [45], [46]) .....	23
Tabelle 4: Gegenüberstellung bekannter Risiko-Scores zur Berechnung der Risikoprognose für kardiovaskuläre Ereignisse, aus [8] .....	47
Tabelle 5: Übersicht kardiovaskulärer Endpunktstudien in der Therapie des Typ-2-Diabetes-mellitus	49
Tabelle 6: Anatomische Gruppen mit ATC-Codes .....	58
Tabelle 7: Hauptgruppe "Alimentäres System und Stoffwechsel" (ATC-Code A) mit untergeordneten Gruppen.....	59
Tabelle 8: Insuline und Analoga mit ATC-Code A10A, [110] .....	60
Tabelle 9: Antidiabetika, exklusive Insuline mit ATC-Code A10B und andere Antidiabetika mit ATC-Code A10X, [110] .....	62
Tabelle 10: Auswahl handelsüblicher Insuline und Analoga (Quelle: ABDA-Datenbank) .....	64
Tabelle 11: Auswahl handelsüblicher Biguanide (Quelle: ABDA-Datenbank) .....	65
Tabelle 12: Auswahl handelsüblicher Sulfonylharnstoff-Derivate (Quelle: ABDA-Datenbank) .....	65
Tabelle 13: Auswahl handelsüblicher Glinide (Quelle: ABDA-Datenbank) .....	65
Tabelle 14: Auswahl handelsüblicher Alpha-Glukosidasehemmer (Quelle: ABDA-Datenbank) .....	66
Tabelle 15: Auswahl handelsüblicher Thiazolidindione (Quelle: ABDA-Datenbank) .....	66
Tabelle 16: Auswahl handelsüblicher Gliptine (Quelle: ABDA-Datenbank) .....	66
Tabelle 17: Auswahl handelsüblicher Inkretinmimetika (Quelle: ABDA-Datenbank) .....	67
Tabelle 18: Auswahl handelsüblicher Gliflozine (Quelle: ABDA-Datenbank) .....	67
Tabelle 19: Auswahl handelsüblicher antidiabetisch wirksamer Kombinationspräparate (Quelle: ABDA-Datenbank).....	68
Tabelle 20: Übersicht Begleit- und Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus Typ 2 nach einer Erhebung der KV Nordrhein, aus [111] .....	69
Tabelle 21: Im Medikationsassessment relevante ACE-Hemmer und Kombinationen mit ATC-Codes aus [110] .....	71
Tabelle 22: Im Medikationsassessment relevante Beta-Adrenozeptor-Antagonisten (selektiv und nichtselektiv) und Kombinationen mit ATC-Codes aus [110] .....	71
Tabelle 23: Im Medikationsassessment relevante Diuretika und Angiotensin-II-Antagonisten (einschließlich Kombinationen) mit ATC-Codes aus [110] .....	72
Tabelle 24: Im Medikationsassessment relevante Antihypertonika aus [110] .....	72
Tabelle 25: Im Medikationsassessment relevante Calciumkanalblocker und weitere Koronartherapeutika aus [110] .....	73
Tabelle 26: Im Medikationsassessment relevante, das Nervensystem beeinflussende Wirkstoffgruppen mit ATC-Codes aus [110].....	74
Tabelle 27: Im Medikationsassessment relevante das Muskel- und Skelettsystem beeinflussende Wirkstoffgruppen mit ATC-Codes aus [110].....	75
Tabelle 28: Weitere im Medikationsassessment relevante Wirkstoffgruppen mit ATC-Codes aus [110] .....	76
Tabelle 29: Hauptgruppe Varia mit Untergruppen aus [110] .....	77
Tabelle 30: Übersicht Diabetes-Tests mit ATC-Code V04CA aus [110] .....	78

Tabelle 31: Auswahl handelsüblicher und in der Apotheke gängiger Blutzucker- und Urintests aus [110] .....	79
Tabelle 32: Altersstruktur der n=271 nicht im Alten-/ Pflegeheim lebenden Typ-2-Diabetiker mit bekanntem Geburtsdatum, unterteilt in Gruppen [in Jahren].....	97
Tabelle 33: Altersstruktur der untersuchten Typ-2-Diabetiker [in Jahren].....	101
Tabelle 34: Übersicht der betreuenden Ärzte.....	102
Tabelle 35: Anzahl Antidiabetika der untersuchten Typ-2-Diabetiker in einem Zeitraum von vier Jahren .....	104
Tabelle 36: Insulinkombinationen ausschließlich mit Insulin therapierter Typ-2-Diabetiker .....	108
Tabelle 37: Übersicht Mono- und Kombinationstherapie, 226 Typ-2-Diabetiker= 100%.....	111
Tabelle 38: Übersicht Gesamtanzahl Antidiabetika, 33 Typ-2-Diabetiker =100%.....	112
Tabelle 39: Übersicht Mono- und Kombinationstherapie, 49 Typ-2-Diabetiker = 100%.....	114
Tabelle 40: Übersicht Gesamtanzahl Antidiabetika, 60 Typ-2-Diabetiker = 100%.....	115
Tabelle 41: Typ-2-Diabetiker mit zwei Therapieumstellungen (Nicht-Insuline) .....	119
Tabelle 42: Typ-2-Diabetiker mit zwei Therapieumstellungen (OAD + Insuline) .....	120
Tabelle 43: Typ-2-Diabetiker mit nicht eindeutig erkennbaren Therapieumstellungen (Nicht-Insuline) .....	121
Tabelle 44: Typ-2-Diabetiker mit nicht eindeutig erkennbaren Therapieumstellungen (Insuline + OAD) .....	122
Tabelle 45: Therapieumstellungen differenziert nach Altersgruppen [in Prozent] .....	123
Tabelle 46: Einteilung der 352 Typ-2-Diabetiker in Altersgruppen, n=352 entspricht 100%.....	127
Tabelle 47: Anzahl Typ-2-Diabetiker mit verordneten Antidiabetika unterteilt in Altersgruppen [in Prozent] .....	130
Tabelle 48: Anteil verordneter Antidiabetika differenziert nach verordnendem Arzt [in Prozent]....	134
Tabelle 49: Typ-2-Diabetiker unterteilt nach Wirkstoffanzahl (WS = Wirkstoff) .....	137
Tabelle 50: Anteil neuerer Antidiabetika unterteilt in Altersgruppen [in Prozent] .....	140
Tabelle 51: Typ-2-Diabetiker mit erhöhtem Hypoglyämierisiko .....	141
Tabelle 52: Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen den Empfehlungen der DDG/ DGIM und DEGAM/ AkdÄ, aus [8] .....	147
Tabelle 53: Anzahl Typ-2-Diabetiker mit einer Pharmaka-Zweifachkombination ohne Therapieumstellung.....	151
Tabelle 54: Anzahl Typ-2-Diabetiker mit Pharmaka-Dreifachkombination .....	154
Tabelle 55: Prozentualer Anteil der Typ-2-Diabetiker mit Koarzneimittel mit erhöhtem Hypoglykämierisiko, differenziert nach Alter in Jahren .....	161
Tabelle 56: Anzahl Typ-2-Diabetiker mit Antibiotikum .....	164
Tabelle 57: Anzahl Typ-2-Diabetiker mit Antiphlogistika, Antipyretika und Analgetika .....	165
Tabelle 58: Anzahl Typ-2-Diabetiker mit bekanntem Geburtsdatum und Analgetikum.....	166
Tabelle 59: Anzahl Typ-2-Diabetiker mit NSAR's und erhöhtem Hypoglykämierisiko.....	166
Tabelle 60: Wirkstoffgruppen, die mit Antidiabetika zu relevanten pharmakodynamischen Interaktionen führen .....	168
Tabelle 61: 205 Typ-2-Diabetiker, die sowohl durch die antidiabetische Medikation als auch durch die Komedikation mit einem hohen Hypoglykämierisiko behaftet sind .....	169
Tabelle 62: Im Medikationsassessment ableitbare Risikofaktoren.....	170
Tabelle 63: Anzahl Typ-2-Diabetiker mit ableitbaren Risikofaktor(en), [205 Typ-2-Diabetiker = 100%] .....	171

Tabelle 64: Anzahl Typ-2-Diabetiker mit 5 Risikofaktoren, differenziert nach Altersgruppen .....	171
Tabelle 65: Situationen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, in denen Plasmaglukoseselbstmessungen ggf. als SMBG notwendig sind oder passager notwendig sein können, aus [8] .....	172
Tabelle 66: Gemeinsamer Orientierungsrahmen der KV Nordrhein und der nordrheinischen Verbände zur Verordnung von Blutzuckerteststreifen .....	173
Tabelle 67: Anzahl Typ-2-Diabetiker mit Teststreifen (TTR) und Teststreifenverteilung.....	174
Tabelle 68: Blutzuckerteststreifenverbrauch differenziert nach Alter.....	178
Tabelle 69: Teststreifenverteilung der ausschließlich mit Insulin therapierten Typ-2-Diabetiker.....	180
Tabelle 70: Teststreifenverteilung der 98 ausschließlich mit oralen Antidiabetika (einschließlich GLP-1-Analoga) therapierten Typ-2-Diabetiker .....	182
Tabelle 71: Teststreifenverteilung der 93 – nicht zwingend zeitgleich – mit Insulin und oralen Antidiabetika (einschließlich GLP-1-Analoga) therapierten Typ-2-Diabetiker .....	185
Tabelle 72: Vergleich der gekauften Teststreifenmenge der insgesamt 53 bei einem Hausarzt, bei einem Diabetologen und sowohl bei einem Hausarzt als auch bei einem Diabetologen therapierten Typ-2-Diabetiker.....	187
Tabelle 73: Vergleich der Teststreifenmenge der im häuslichen Umfeld lebenden mit den im Alten-/Pfleheim lebenden Typ-2-Diabetikern (T2D).....	188
Tabelle 74: Gruppeneinteilung der 53 befragten Typ-2-Diabetiker nach Therapieform mit/ ohne Hypoglykämierisiko und Darstellung der abgefragten Patientendaten.....	194
Tabelle 75: Vitalwerte der 53 befragten Typ-2-Diabetiker .....	196
Tabelle 76: Ereignisse der 53 befragten Typ-2-Diabetiker .....	199
Tabelle 77: Lebensqualität der 53 Typ-2-Diabetiker .....	200
Tabelle 78: Patientendaten der 53 befragten Typ-2-Diabetiker in Abhängigkeit des Alters .....	201
Tabelle 79: Vitalwerte der 53 befragten Typ-2-Diabetiker in Abhängigkeit des Alters .....	202
Tabelle 80: Ereignisse der 53 befragten Typ-2-Diabetiker in Abhängigkeit des Alters .....	205
Tabelle 81: Lebensqualität der 53 befragten Typ-2-Diabetiker in Abhängigkeit des Alters .....	206
Tabelle 82: Kardiologischer Nutzen der Blutzuckersenkung in Abhängigkeit von der Diabetesdauer.....	207
Tabelle 83: Vitalwerte der 53 befragten Typ-2-Diabetiker in Abhängigkeit des behandelnden Arztes .....	209
Tabelle 84: Ereignisse der 53 befragten Typ-2-Diabetiker in Abhängigkeit des behandelnden Arztes .....	210
Tabelle 85: Lebensqualität der 53 befragten Typ-2-Diabetiker in Abhängigkeit des behandelnden Arztes.....	210
Tabelle 86: Risikoprognose für kardiovaskuläre Ereignisse mittels ARRIBA-Score .....	211
Tabelle 87: Gesamtarzneimittelkosten (brutto) der 382 analysierten Typ-2-Diabetiker in €.....	213
Tabelle 88: Kosten (brutto) nur für verschreibungspflichtige (Rx) Medikation der 382 Typ-2-Diabetiker in € .....	214
Tabelle 89: Kosten (brutto) nur für Antidiabetika (Insuline und OAD) der 382 Typ-2-Diabetiker in €.....	214
Tabelle 90: Kosten (brutto) nur für Diagnostika der 382 Typ-2-Diabetiker in € .....	215
Tabelle 91: Kosten (brutto) bei Regelversorgung und Intervention sowie Mehrkosten in €.....	218
Tabelle 92: Kostendifferenz in € bei 100% keine Folgekomplikationen.....	219
Tabelle 93: Kostendifferenz in € bei 50% keine Folgekomplikationen .....	219
Tabelle 94: Einsparpotential in € bei 100% Erfolg durch Therapieoptimierung .....	220
Tabelle 95: Einsparpotential in € bei 50% Erfolg durch Therapieoptimierung .....	220
Tabelle 96: Einsparpotential in € bei 50% Erfolg durch Therapieoptimierung in Deutschland .....	221

## 10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Modell der Pathogenese des Typ-2-Diabetes, modifiziert nach: DeFronzo RA et al., Diabetes Care 1998, aus [15] .....	5
Abbildung 2: Algorithmus zur Diagnose eines Typ-2-Diabetes mellitus, aus [8].....	10
Abbildung 3: Strukturformel von Metformin ( <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/</a> ) .....	13
Abbildung 4: Strukturformel von Glibenclamid ( <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/</a> ).....	15
Abbildung 5: Strukturformel von Acarbose ( <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/</a> ) .....	16
Abbildung 6: Strukturformel von Sitagliptin ( <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/</a> ) .....	17
Abbildung 7: Strukturformel von Repaglinid ( <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/</a> ) .....	18
Abbildung 8: Strukturformel von Pioglitazon ( <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/</a> ) .....	20
Abbildung 9: Strukturformel von Dapagliflozin ( <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/</a> ) .....	21
Abbildung 10: Struktur von Exenatid ( <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/</a> ).....	24
Abbildung 11: Aminosäuresequenz von Human-, Schweine- und Rinderinsulin. Mensch: A8=Thr; A10=Ile; B30=Thr. Schwein: A8=Thr, A10=Ile; B30=Ala. Rind: A8=Ala; A10=Val; B30=Ala, aus [9] .....	25
Abbildung 12: Sterblichkeitsrate (HR) in Bezug auf HbA1c-Wert-Einstellung bei Patienten mit A oralen Antidiabetika und B Insulintherapie, aus [57] .....	30
Abbildung 13: Kardiovaskuläre Erkrankungen bei Männern und Frauen - Anteile an der gleichaltrigen Bevölkerung, Quelle: Robert-Koch-Institut 2013, Studie DEGS1, Erhebung 2008-2011, aus [86].....	44
Abbildung 14: Die Insulinresistenz als komplexe Stoffwechselstörung, die eine Reihe weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren beinhaltet, modifiziert nach [52].....	45
Abbildung 15: Übersicht IMS Warengruppen .....	56
Abbildung 16: IMS Warengruppen am Beispiel von Metformin .....	57
Abbildung 17: Artikelinformationen zum Biguanid Metformin mit ATC-Code AA10BA02 .....	63
Abbildung 18: Der Diabetikerliste zugrundeliegende Listendefinition mit allen relevanten Auswahlkriterien .....	82
Abbildung 19: Listenergänzung über Kundensatz nach Nummer .....	82
Abbildung 20: Ergänzung des Allgemeinen Kennzeichen "D" zur Kennzeichnung und Identifizierung der Diabetiker.....	83
Abbildung 21: Erweiterte Listendefinition als Basis für das anschließende Medikationsassessment..	84
Abbildung 22: Übersicht zur Erstellung der Basisdatei mit 382 Typ-2-Diabetikern.....	86
Abbildung 23: Darstellung eines Boxplots, aus [115].....	88
Abbildung 24: Darstellung einer Gaußschen Normalverteilung, modifiziert nach [114].....	89
Abbildung 25: Geschlechterverteilung der n=382 Typ-2-Diabetiker nach unterschiedlichen antidiabetischen Therapieformen.....	91
Abbildung 26: Histogramm vom Alter der 352 Typ-2-Diabetiker mit bekanntem Geburtsdatum .....	92
Abbildung 27: Anderson-Darling Test auf Normalverteilung .....	92
Abbildung 28: Histogrammische Darstellung des Alters der Typ-2-Diabetiker mit Unterscheidung nach Geschlecht .....	93
Abbildung 29: Einzelwertdiagramm der Altersverteilung, differenziert nach Geschlecht.....	94
Abbildung 30: Durchschnittsalter nach antidiabetischer Therapieform .....	95
Abbildung 31: Altersverteilung der 271 nicht im Altenheim lebenden Typ-2-Diabetiker, unterteilt nach Geschlecht .....	96
Abbildung 32: Hinsichtlich kardiovaskulärer Folgekomplikationen im Fokus stehende Typ-2-Diabetiker .....	98

Abbildung 33: Geschlechterverteilung der im Altenheim lebenden Typ-2-Diabetiker im Vergleich zu nicht im Altenheim lebenden Typ-2-Diabetikern.....	99
Abbildung 34: Geschlechterverteilung der n=84 Typ-2-Diabetiker nach unterschiedlichen Therapieformen.....	100
Abbildung 35: Gruppeneinteilung der Typ-2-Diabetiker nach Therapieform.....	105
Abbildung 36: Verteilung Antidiabetika (orale und injektale Antidiabetika) insgesamt.....	106
Abbildung 37: Prozentualer Anteil der in der Apotheke gekauften Antidiabetika .....	107
Abbildung 38: Darstellung der eingesetzten Insuline bei ausschließlich mit Insulin therapierten Typ-2-Diabetikern .....	109
Abbildung 39: Typ-2-Diabetiker mit ausschließlich oralen Antidiabetika ohne Therapieumstellungen .....	110
Abbildung 40: Typ-2-Diabetiker mit zeitgleicher Kombinationstherapie Insulin und OAD (einschließlich GLP-1-Analoga).....	113
Abbildung 41: Eindeutig erkennbare Therapieumstellungen bei ausschließlich mit OAD (einschließlich GLP-1-Analoga) therapierten Typ-2-Diabetikern .....	116
Abbildung 42: Eindeutig erkennbare Therapieumstellungen bei sowohl mit OAD (einschließlich GLP-1-Analoga) als auch Insulin therapierten Typ-2-Diabetikern.....	118
Abbildung 43: Geschlechterverhältnis nach Therapieform .....	124
Abbildung 44: Für n=200 weibliche Typ-2-Diabetiker verordnete Antidiabetika [in Prozent] .....	125
Abbildung 45: Für n=182 männliche Typ-2-Diabetiker verordnete Antidiabetika [in Prozent] .....	126
Abbildung 46: Typ-2-Diabetiker mit Insulintherapie unterteilt in Altersgruppen [nach Jahren].....	127
Abbildung 47: Typ-2-Diabetiker mit OAD-Therapie unterteilt in Altersgruppen [in Jahren] .....	128
Abbildung 48: Typ-2-Diabetiker mit Insulin und OAD unterteilt in Altersgruppen [in Jahren].....	129
Abbildung 49: In Hausarztpraxen betreute Typ-2-Diabetiker differenziert nach Therapieform [in Prozent] .....	131
Abbildung 50: In diabetologischen Schwerpunktpraxen betreute Typ-2-Diabetiker differenziert nach Therapieform [in Prozent].....	132
Abbildung 51: Sowohl vom Hausarzt als auch vom Diabetologen betreute Typ-2-Diabetiker differenziert nach Therapieform [in Prozent] .....	133
Abbildung 52: Für n=84 im Pflegeheim lebende Typ-2-Diabetiker verordnete Antidiabetika [in Prozent] .....	135
Abbildung 53: Für n=298 nicht im Pflegeheim lebende Typ-2-Diabetiker verordnete Antidiabetika [in Prozent] .....	136
Abbildung 54: Anteil neuerer und älterer Therapieoptionen [in Prozent] .....	139
Abbildung 55: Typ-2-Diabetiker mit Therapiekombinationen, bestehend aus Insulin + insulinotropem OAD .....	142
Abbildung 56: Medikamentöse Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, aus [8] .....	144
Abbildung 57: Die erste Stufe der Therapie des Typ-2-Diabetes, aus [8] .....	145
Abbildung 58: Die zweite Stufe der Therapie des Typ-2-Diabetes, aus [8] .....	146
Abbildung 59: Anzahl der Typ-2-Diabetiker mit Pharmaka-Monotherapie [in Prozent] 152 T2D = 100% .....	148
Abbildung 60: Die dritte Stufe der Therapie des Typ-2-Diabetes, aus [8] .....	150
Abbildung 61: Die vierte Stufe der Therapie des Typ-2-Diabetes, aus [8] .....	152
Abbildung 62: Anzahl Typ-2-Diabetiker mit reiner Insulintherapie .....	153
Abbildung 63: Prozentualer Anteil der Typ-2-Diabetiker , differenziert nach Koarzneimittelgruppe .....	157

Abbildung 64: Prozentualer Anteil der 182 männlichen Typ-2-Diabetiker mit Koarzneimitteln .....	159
Abbildung 65: Prozentualer Anteil der 200 weiblichen Typ-2-Diabetiker mit Koarzneimitteln .....	160
Abbildung 66: Koarzneimittelgruppen von Typ-2-Diabetikern im Altenheim (Gruppe 1) .....	162
Abbildung 67: Koarzneimittelgruppen von Typ-2-Diabetikern im häuslichen Umfeld (Gruppe 2).....	163
Abbildung 68: Prozentuale Verteilung verordneter Koarzneimittel, differenziert nach verordnendem Arzt .....	167
Abbildung 69: Histogramm Teststreifenverbrauch der insgesamt 201 Typ-2-Diabetiker, die im Zeitraum 2009 bis 2012 Teststreifen in der Apotheke kaufen.....	175
Abbildung 70: Boxplot Teststreifenverbrauch der insgesamt 201 Typ-2-Diabetiker, die im Zeitraum 2009 bis 2012 Teststreifen in der Apotheke kaufen .....	175
Abbildung 71: Teststreifenverbrauch der 100 männlichen Typ-2-Diabetiker.....	176
Abbildung 72: Teststreifenverbrauch der 101 weiblichen Typ-2-Diabetiker .....	177
Abbildung 73: Anzahl Blutzuckerteststreifen differenziert nach Alter (Typ-2-Diabetiker < 65 und > 65 Jahren).....	178
Abbildung 74: Boxplot Anzahl Teststreifen differenziert nach Alter.....	179
Abbildung 75: Teststreifenverbrauch der 10 ausschließlich mit Insulin therapierten Typ-2-Diabetiker .....	181
Abbildung 76: Boxplot Teststreifenmenge der 10 ausschließlich mit Insulin therapierten Typ-2-Diabetiker .....	181
Abbildung 77: Teststreifenverbrauch der 98 ausschließlich mit oralen Antidiabetika therapierten Typ-2-Diabetiker .....	183
Abbildung 78: Boxplot Teststreifenmenge der 98 ausschließlich mit OAD therapierten Typ-2-Diabetiker .....	184
Abbildung 79: Teststreifenverbrauch der 93 - nicht zwingend zeitgleich - sowohl mit Insulin als auch mit OAD therapierten Typ-2-Diabetiker.....	186
Abbildung 80: Boxplot Teststreifenmenge der 93 - nicht zwingend zeitgleich - sowohl mit Insulin als auch mit OAD therapierten Typ-2-Diabetiker .....	186
Abbildung 81: Fehlerbalkendiagramm der Teststreifenmenge Altenheim Typ-2-Diabetiker/ Nicht-Altenheim Typ-2-Diabetiker .....	189
Abbildung 82: Teststreifenverbrauch der 144 Hypoglykämie gefährdeten Typ-2-Diabetiker pro Jahr .....	190
Abbildung 83: Teststreifenverbrauch der 103 zeitweise mit Insulin und der 41 mit OAD therapierten Typ-2-Diabetiker im Vergleich.....	191
Abbildung 84: Histogramm zur Verteilung der HbA1c-Werte [%] von insgesamt 30 Typ-2-Diabetikern der Gruppe 1 .....	196
Abbildung 85: Histogramm zur Verteilung der HbA1c-Werte [%] von insgesamt 17 Typ-2-Diabetikern der Gruppe 2 .....	197
Abbildung 86: Fehlerbalkendiagramm der HbA1c-Werte [%] von Gruppe 1 und Gruppe 2 .....	198
Abbildung 87: Verteilung der HbA1c-Werte der Typ-2-Diabetiker in Gruppe 1 mit insulinotropen Antidiabetika und Insulintherapie in Abhängigkeit des Alters (links: < 65 Jahre; rechts: > 65 Jahre) .....	202
Abbildung 88: Fehlerbalkendiagramm der HbA1c-Werte [%] der Typ-2-Diabetiker < 65 und > 65 Jahre in Gruppe 1 .....	203
Abbildung 89: Verteilung der HbA1c-Werte der Typ-2-Diabetiker in Gruppe 2 mit Antidiabetika ohne Hypoglykämiegefahr in Abhängigkeit des Alters (links: < 65 Jahre; rechts: > 65 Jahre) .....	204

Abbildung 90: Fehlerbalkendiagramm der HbA1c-Werte [%] der Typ-2-Diabetiker < 65 und > 65 Jahre in Gruppe 2 .....	204
Abbildung 91: Die 3 Typen der Medikationsanalyse, modifiziert nach [156] .....	227
Abbildung 92: Modell eines zentralen Diabetesregisters .....	240

## 11. Literaturverzeichnis

- [1] M. Schütt, D. Horstkotte und W. Motz, „Wege und Irrwege in der Therapie des Typ-2-Diabetes,“ *Kardioforum Schwerpunkt Diabetes & Herz 2/08 1. Jahrgang*, pp. 26-30, Februar 2008.
- [2] IDF, „International Diabetes Federation,“ 2013. [Online]. Available: <http://www.idf.org>. [Zugriff am 4 April 2014].
- [3] A. Icks, W. Rathmann, J. Rosenbauer und G. Giani, „Gesundheitsberichterstattung des Bundes,“ Robert Koch Institut, Berlin, 2005.
- [4] E. Siegel, „Deutsches Ärzteblatt,“ 15 November 2013. [Online]. Available: <http://www.aerzteblatt.de>. [Zugriff am 11 August 2014].
- [5] W. Waldmann und M. Zerbst, „Die Volksseuche des 21. Jahrhunderts: Epidemiologie des Typ-2-Diabetes,“ *Kardioforum Schwerpunkt Diabetes & Herz 2/08 1. Jahrgang*, pp. 4-7, Februar 2008.
- [6] I. Köster, I. Schubert und E. Huppertz, „Fortschreibung der KoDiM-Studie: Kosten des Diabetes Mellitus 2000 – 2009,“ *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, pp. 137:1-4, 2012.
- [7] P. Grant, „ESC Guidelines Diabetes, Pre-Diabetes and Cardiovascular Diseases developed with the EASD,“ *European Heart Journal*, Nr. 34, pp. 3035-3087, 2013.
- [8] Bundesärztekammer, KBV, AWMF, AkdÄ, DDG, DEGAM, DGIM, VDBD, „Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung 1. Auflage Version 3; August 2013; zuletzt geändert : April 2014,“ Berlin, 2013.
- [9] E. Mutschler, G. Geisslinger, H. Kroemer und M. Schäfer-Korting, *Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, 8. Auflage, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2012.
- [10] American Diabetes Association (ADA), „Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus,“ *Diabetes Care Volume 35 (Suppl. 1)*, pp. 64-71, Januar 2012.
- [11] A. Baum, „Diabetes-Beratung in der Apotheke (ISBN 3-927216-45-3),“ Wort und Bild Verlag Konradshöhe GmbH & Co.KG, Baierbrunn, 2014.
- [12] I. Hinneburg, *Beratungspraxis Diabetes mellitus*, 1. Auflage, Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 2011.
- [13] E. Mutschler, H.-G. Schaible und P. Vaupel, *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*, 6. Auflage, Mainz und Jena: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2007.
- [14] W. Rupprecht und B. Busse, „Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik (MVZ),“ 20 Mai 2013. [Online]. Available: <http://www.medizinische-genetik.de>. [Zugriff am 13 Oktober 2013].
- [15] P. Schwarz und S. Bornstein, „Medizinische Klinik und Poliklinik III und Zentrum für Innere Medizin Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden,“ [Online]. Available: <http://mk3.awiconserver.de>. [Zugriff am 5 Oktober 2014].



- 
- [16] E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer und M. Schäfer-Korting, Mutschler Arzneimittelwirkungen, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2001.
- [17] C. Heidemann, Y. Du, I. Schubert, W. Rathmann und C. Scheidt-Nave, „Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS 1),“ *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, Nr. 56, pp. 668-677, 2013.
- [18] Deutsche Diabetes-Hilfe, „Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2014,“ Kirchheim & Co GmbH, Mainz, 2014.
- [19] W. Thefeld, „Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands,“ *Gesundheitswesen* 61 (Sonderheft 2), pp. 85-89, 1999.
- [20] W. Rathmann, B. Haastert und A. Icks, „High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target population for effective screening. The KORA survey 2000,“ *Diabetologia* 46, pp. 182-189, 2003.
- [21] W. Kerner und J. Brückel, „DDG Praxisempfehlung: Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus,“ Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2012.
- [22] The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, „Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus,“ *Diabetes Care*, pp. 3160-3167, 2003.
- [23] C. Vetter, „Die Versorgung der Diabetes-Patienten verbessern,“ *Diabetes, Stoffwechsel und Herz*, Januar 2012.
- [24] S. Matthei, R. Bierwirth, A. Fritsche, B. Gallwitz, H. Häring, H. Joost, M. Kellerer, C. Kloos, T. Kunt, M. Nauck, G. Schernthaner, E. Siegel und F. Thienel, *Evidenzbasierte Leitlinie der DDG: Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2*, Quakenbrück/Düsseldorf, Mai/ 2003; Aktualisierung: Oktober/ 2008.
- [25] A. Retzar und C. Friedrich, „Zwischen Restriktion und Renaissance: Geschichte der Biguanide,“ *Pharmacon*, pp. 204-211, März 2013.
- [26] Arzneitelegamm, „Metformin (Glucophage u.a.): Bedenkliche Mängel in der Fachinformation,“ *Arzneitelegamm*, 32.Jahrgang, pp. 92-3, 14 September 2001.
- [27] Arzneitelegamm, „Sterblichkeit unter Biguanid Metformin (Glucophage u.a.) erhöht?,“ *Arzneitelegamm* Nr. 7, p. 72, Juli 1996.
- [28] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, „Intensive Blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33), Volume 352, No. 9131,“ *The Lancet*, pp. 837-853, 12 September 1998.
- [29] C. Morgan, J. Mukherjee, S. Jenkins-Jones, S. Holden und C. Currie, „Association between first-line monotherapy with sulfonylureas versus metformin and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a retrospective, observational study,“ *Diabetes, Obesity and Metabolism* Vol. 16, pp. 957-962, 10 Oktober 2014.
- [30] S. Siebenand, „Pharmazeutische Zeitung online (Typ-2-Diabetes: Nicht mit Sulfonylharnstoffen starten), Ausgabe 40/ 2013,“ 2013. [Online]. Available: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de>. [Zugriff am 13 Februar 2014].

- [31] Gemeinsamer Bundesausschuss, „Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4-Inhibitoren,“ Berlin, 2010.
- [32] Deutsche Apothekerzeitung (DAZ), „Gliptine: Nutzenbewertung in der Kritik: Diabetes Gesellschaft widerspricht IQWiG-Bewertung,“ *Deutsche Apotheker Zeitung*, 153. Jahrgang, Ausgabe 31, p. 20, 01 August 2013.
- [33] Wikipedia-Autoren, „Wikipedia. Die freie Enzyklopädie,“ 7 Mai 2014. [Online]. Available: <http://de.wikipedia.org>. [Zugriff am 16 Februar 2015].
- [34] Arzneitelegramm, „Arzneitelegramm. Fakten und Vergleiche für die rationale Therapie,“ 12 Juni 2009. [Online]. Available: <http://www.arznei-telegramm.de>. [Zugriff am 16 Februar 2015].
- [35] Deutsches Ärzteblatt, „Ärzteblatt (Diabetes: Pioglitazon geht wegen Krebsrisiko vom Markt),“ 10 Juni 2011. [Online]. Available: <http://www.aerzteblatt.de>. [Zugriff am 16 Februar 2015].
- [36] R. Hübner und W. Franzen, „Wichtige Mitteilung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Leicht erhöhtes Risiko von Blasenkarzinomen unter der Einnahme von Pioglitazon-haltigen Arzneimitteln,“ Takeda Pharma GmbH, Aachen, 2011.
- [37] Deutsche Apotheker Zeitung, „Rosiglitazon bald wieder da?,“ *Deutsche Apotheker Zeitung (DAZ)*, p. 46, 13 Juni 2013.
- [38] Arzneitelegramm, „Arzneitelegramm (Neu auf dem Markt: Diabetesmittel Dapagliflozin Forxiga),“ 18 Januar 2013. [Online]. Available: <http://www.arznei-telegramm.de>. [Zugriff am 17 Juni 2013].
- [39] S. Siebenand, „Pharmazeutische Zeitung online (Typ-2-Diabetes: Konkurrenz für Dapagliflozin), Ausgabe 09/ 2014,“ September 2014. [Online]. Available: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=51088>. [Zugriff am 15 März 2015].
- [40] S. Siebenand, „Canagliflozin erhält US-Zulassung,“ *Pharmazeutische Zeitung*, Ausgabe 15/ 2013, 11 April 2013.
- [41] IQWiG, „IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Empagliflozin bei Typ-2-Diabetes: Zusatznutzen nicht belegt),“ 17 November 2014. [Online]. Available: <https://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen/empagliflozin-bei-typ-2-diabetes-zusatznutzen-nicht-belegt.6422.html>. [Zugriff am 15 März 2015].
- [42] Deutsche Apothekerzeitung, „Kein Zusatznutzen für Dapagliflozin,“ *Deutsche Apothekerzeitung (DAZ)*, 153.Jahrgang, p. 26, 13 Juni 2013.
- [43] Arzneitelegramm, „Neu auf dem Markt: GLP-1-Analog Liraglutid (Victoza) bei Typ-2-Diabetes,“ *Arzneitelegramm*, 40. Jahrgang, p. 40, 11 September 2009.
- [44] S. Siebenand, „Pharmazeutische Zeitung online (Lixisenatid bei Typ-2-Diabetes), Ausgabe 14/ 2013,“ 16 Mai 2013. [Online]. Available: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de>. [Zugriff am 13 Februar 2014].
- [45] Arzneitelegramm, „Neues Wirkprinzip bei Typ-2-Diabetes: Inkretinmimetikum Exenatide (Byetta),“ *Arzneitelegramm*, 38.Jahrgang, p. 38, 11 Mai 2007.
- [46] Pharmawiki. Medikamente und Gesundheit, „Dulaglutid,“ 7 Oktober 2014. [Online]. Available: <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Dulaglutid>. [Zugriff am 9 Mai 2015].
- [47] J. Rosner, „Diabetes mellitus - Diskussion um neue Wirkstoffe,“ *Pharmarundschau*, pp. 16-20, Oktober 2013.

- [48] T. Dingermann und I. Zündorf, „Charakteristika der Insuline,“ *Pharmakon*, pp. 120-126, Februar 2013.
- [49] IGES Institut für Gesundheits-und Sozialforschung GmbH, „Diabetes-Versorgung in Deutschland: Anspruch und Wirklichkeit im 21. Jahrhundert (Evidence-based Health Policy Review),“ Berlin, 2012.
- [50] Sachverständigenrat für die konzertierte Aktion im Gesundheitswesen (SVR), „svr-gesundheit.de (Band III des SVR-Gesamtgutachtens 2000/ 2001 "Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit"),“ August 2000/ 2001. [Online]. Available: <http://www.svr-gesundheit.de/index.php?id=18>. [Zugriff am 28 September 2014].
- [51] R. Linder, S. Ahrens, D. Köppel, T. Heilmann und F. Verheyen, „Nutzen und Effizienz des Disease-Management-Programms Diabetes mellitus Typ 2,“ *Deutsches Ärzteblatt*, pp. 155-162, 11 März 2011.
- [52] S. Jacob und N. Marx, „Pharmakotherapie des Diabetes mellitus Typ 2: Von der glukozentrischen Tradition zum kardiovaskulären Risikomanagement,“ *Der Internist* 4, pp. 434-439, 2006.
- [53] A. M. Gotto, „Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes: The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study (ACCORD),“ *The New England Journal of Medicine*, Vol. 358/ 24, pp. 2545-2559, 12 Juni 2008.
- [54] A. Patel, „Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial,“ *The Lancet*, pp. 829-840, 8 September 2007.
- [55] W. Duckworth, „Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes (VADT),“ *The New England Journal of Medicine*, pp. 129-139, 8 Januar 2009.
- [56] B. Leibel, „An analysis of the University Group Diabetes Program Study: Data results and conclusions,“ *Canadian Medical Association Journal* Vol. 105, 7 August 1971.
- [57] C. Currie, J. Peters, A. Tynan, M. Evans, R. Heine, O. Bracco, T. Zagar und C. Poole, „Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study,“ *The Lancet*, pp. 481-489, 6 Februar 2010.
- [58] H. Hauner, „Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2013,“ Kirchheim + Co GmbH, Berlin, 2013.
- [59] Bundesministerium für Gesundheit, „Bundesministerium für Gesundheit: Zukunftssichere Versorgung,“ 11 Juni 2013. [Online]. Available: <http://www.bmg.bund.de/krankenversicherung/gkv-versorgungsstrukturgesetz/gkv-versorgungsstrukturgesetz.html>. [Zugriff am 25 August 2013].
- [60] Bundesärztekammer, „Stellungnahme der Bundesärztekammer zum Gesetzesentwurf der Bundesregierung "Entwurf eines Gesetzes zur Verbesserung der Versorgungsstrukturen in der gesetzlichen Krankenversicherung" Bundestagsdrucksache 17/ 6906; (<http://www.bundesaerztekammer.de>),“ Berlin, 2011.
- [61] Industrie- und Handelskammer (IHK), „Die Gesundheitswirtschaft: Wachstumschancen richtig nutzen!,“ *IHK Wirtschaft*, pp. 40-41, Januar 2012.
- [62] Deutsche Apothekerzeitung (KS), „Was sich im neuen Jahr ändert - Folgen des VStG und AMNOG,“ *Deutsche Apotheker Zeitung (DAZ)*, 152. Jahrgang, p. 20, 5 Januar 2012.

- [63] ABDA-Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände, „ABDA-Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA-KBV-Modell/ ARMIN),“ Januar 2013. [Online]. Available: <http://www.abda.de/themen/positionen-und-initiativen/armin/print.html>. [Zugriff am 28 Januar 2013].
- [64] J. Seufert, „Kardiovaskuläre Endpunktstudien in der Therapie des Typ-2-Diabetes-mellitus,“ *Deutsches Ärzteblatt*, pp. 934-942, 7 April 2006.
- [65] Diabetes Control and Complications Trial research Group, „Effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus,“ *The New England Journal of Medicine*, pp. 977-986, 1993.
- [66] UK Prospective Diabetes Study Group, „Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes,“ *British Medical Journal*, pp. 713-713, 1998.
- [67] I. Hinneburg, „Kardiale Folgeschäden: Herzensangelegenheit Diabetes,“ *Pharmazeutische Zeitung (PZ)*, 159 JG, 29. Ausgabe, pp. 32-37, 17 Juli 2014.
- [68] Deutsche Apothekerzeitung (RS), „Normnahe Diabetes-Werte nicht um jeden Preis,“ *Deutsche Apotheker Zeitung (DAZ)*, 152. Jahrgang, pp. 72-73, 22 März 2012.
- [69] J. Beckman, M. Craeger und P. Libby, „Diabetes and atherosclerosis. Epidemiology, pathophysiology and management,“ *Journal of the American Medical Association*, pp. 2.570-2.581, 2002.
- [70] W. Kerner und W. Motz, „Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 bei kardiologischen Patienten,“ *Aktuelle Kardiologie*, pp. 17-23, 2013.
- [71] R. Huxley, F. Barzi und M. Woodward, „Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies,“ *British Medical Journal*, pp. 73-78, 2006.
- [72] S. Haffner, S. Letho und T. Ronnema, „Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction,“ *New England Journal of Medicine* 339, pp. 229-234, 1998.
- [73] U. Bulughapitiya, S. Siyambalapitiya und J. Sithole, „Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis,“ *Diabetic Medicine*, pp. 142-148, 2009.
- [74] J. Yudkin, B. Richter und E. Gale, „Intensified glucose lowering in type 2 diabetes: time for a reappraisal,“ *Diabetologia*, pp. 2079-2085, 2010.
- [75] UKPDS Group, „Effects of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes,“ *The Lancet*, pp. 854-865, 12 September 1998.
- [76] N. Griesse-Mammen, „Antidiabetika. Kennen Sie die relevanten Interaktionen?,“ *MMW-Fortschritte der Medizin Nr.17 (154. Jg.)*, pp. 65-69, 2012.
- [77] J. Gurwitz, R. Bohn, R. Glynn, M. Monane, H. Mogun und J. Avorn, „Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy,“ *Archives of Internal Medicine*; 154, pp. 97-101, 1994.
- [78] P. Hansten und J. Horn, „Drug Interactions Analysis and Management,“ *St. Louis: Wolters Kluwer Health/ Facts and Comparison*, 2008.
- [79] A. Scheen, „Drug interactions of clinical importance with antihyperglycaemic agents: an update,“ *Drug Safety*; 28, pp. 601-631, 2005.

- [80] N. Giese, K. Renner und M. Schulz, „Pharmazeutische Zeitung online Ausgabe 47 (Interaktionen. Orale Antidiabetika richtig einnehmen),“ 2006. [Online]. Available: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de>. [Zugriff am 13 Juni 2014].
- [81] H. Gießen, „Pharmazeutische Zeitung online Ausgabe 17 (Schilddrüse und Diabetes: Interaktion endokriner Drüsen),“ 2004. [Online]. Available: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de>. [Zugriff am 28 Juni 2014].
- [82] H. Haberfeld, „ADA online - Aktive Diabetiker Austria; Insulin droht mit Hypo - wer noch?,“ 25 Februar 2014. [Online]. Available: <http://www.aktive-diabetiker.at>. [Zugriff am 26 Mai 2014].
- [83] Pharmazeutische Zeitung (PZ), „Pharmazeutische Zeitung online (Pharmazie: Vorsicht mit Gyrasehemmern bei Diabetikern), Ausgabe 34,“ 2013. [Online]. Available: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de>. [Zugriff am 19 Dezember 2014].
- [84] V. Gorennoi, M. Schönermark und A. Hagen, „Instrumente zur Risikoprädiktion für kardiovaskuläre Erkrankungen (Schriftenreihe Health Technology Assessment (HTA) in der Bundesrepublik Deutschland, Bd. 90),“ DIMDI - Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, Köln, 2009.
- [85] Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), „DIMDI Medizinwissen; ICD-10-German Modification,“ 2014. [Online]. Available: <http://www.dimdi.de>. [Zugriff am 19 Dezember 2014].
- [86] Robert Koch Institut (RKI), „Robert Koch Institut (Gesundheitsmonitoring/ Alle Themenschwerpunkte/ Herz-Kreislauf-Erkrankungen),“ 2013. [Online]. Available: [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Chronische\\_Erkrankungen/HKK/HKK\\_node.html](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Chronische_Erkrankungen/HKK/HKK_node.html). [Zugriff am 18 12 2014].
- [87] Bundesministerium für Bildung und Forschung, „Bundesministerium für Bildung und Forschung (Herz-Kreislauf-Erkrankungen),“ [Online]. Available: <http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/herz-kreislauf-erkrankungen.php>. [Zugriff am 18 Dezember 2014].
- [88] A. Gößwald, A. Schienkiewitz, E. Nowossadeck und M. Busch, „Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland - Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1),“ *Bundesgesundheitsblatt*, pp. 650-655, 2013.
- [89] B. Kuch, M. Heier und W. von Scheidt, „20-year trends in clinical characteristics, therapy and short-term prognosis in acute myocardial infarction according to presenting electrocardiogram: The MONICA/ KORA AMI Registry (1985-2004),“ *Journal of Internal Medicine* 264, pp. 254-264, 2008.
- [90] G. Taubert, B. Winkelmann und T. Schleiffer, „Prevalence, predictors and consequences of unrecognized diabetes mellitus in 3266 patients scheduled for coronary angiography,“ *American Heart Journal* 145, pp. 285-291, 2003.
- [91] A. Gitt, „Hohe Prävalenz des unerkannten Diabetes bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt in Deutschland - Ergebnisse des SWEETHEART-Registers,“ *Diabetes Stoffwechsel und Herz* 19, p. 383, 2010.
- [92] S. Haffner, L. Mykkanen und A. Festa, „Insulinresistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state,“ *Circulation* 101, pp. 975-980, 2000.

- [93] S. Verma, S. Li und C. Wang, „Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction,“ *Circulation* 108, pp. 736-740, 2003.
- [94] S. Muller, S. Martin und W. Koenig, „Impaired glucose tolerance associated with increased serum concentrations of interleukin 6 and co-regulated acute-phase proteins but not TNF-alpha or its receptors,“ *Diabetologia* 45, pp. 805-812, 2002.
- [95] A. Scheen, R. Radermecker und J. Philips, „Optimizing the management of patients with diabetes mellitus: selected clinical trials from the 2004 Congress of the American Diabetes Association,“ *Revue Medicale de Liege* 59, pp. 407-412, 2004.
- [96] B. Balletshofer, K. Rittig und M. Enderle, „Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance,“ *Circulation* 101, pp. 1780-1784, 2000.
- [97] E. Obarcanin und O. Rose, „Unterzuckert! Hypoglykämie - die unterschätzte Gefahr bei Diabetes mellitus,“ *Deutsche Apotheker Zeitung* 39, pp. 38-44, 25 Juni 2013.
- [98] S. Zoungas, „Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death,“ *New England Journal of Medicine* 363, pp. 1410-1418, 10 Oktober 2010.
- [99] Deutsches Ärzteblatt (RME), „Ärzteblatt (Medizin - Typ-2-Diabetes: Hypoglykämie als Vorbote von Spätkomplikationen),“ 7 Oktober 2010. [Online]. Available: <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/43017/Typ-2-Diabetes-Hypoglykaemie-als-Vorbote-von-Spaetkomplikationen>. [Zugriff am 19 Dezember 2014].
- [100] W. Kern, „Hypoglykämie bei Menschen mit Diabetes mellitus,“ *Der Diabetologe* 7, pp. 515-526, 04 November 2011.
- [101] S. Reisdorf und D. Tschöpe, „Medscape Deutschland (Sind populäre Risikoscores für Patienten mit Typ-2-Diabetes unnütz?),“ 2 Juni 2014. [Online]. Available: <http://www.medscapemedizin.de>. [Zugriff am 25 November 2014].
- [102] T. Haak, Interviewee, *Neue Substanzen: DPP-IV, GLP-1, SGLT-2*. [Interview]. 15 November 2014.
- [103] M. Küpper, „UKPDS-Folgestudie - Was folgt für die Diabetestherapie?,“ *Arzneitelegamm* 8/09 (40), 1 August 2009.
- [104] Y. Ohkubo, H. Kishikawa und E. Araki, „Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microrvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year-study,“ *Diabetes Res Clinical Pract* 28, pp. 103-17, 1995.
- [105] P. Gaede, P. Vedel, N. Larsen, G. Jensen, H. Parving und O. Pedersen, „Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes,“ *New England Journal of Medicine* 348, pp. 383-93, 2003.
- [106] B. Charbonnel, J. Dormandy, E. Erdmann, M. Massi-Benedetti und A. Skene, „The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive): can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5230 patients,“ *Diabetes Care* 27, pp. 1647-53, 2004.
- [107] I. Raz, P. Wilson, K. Strojek, I. Kowalska, V. Bozikov und A. Gitt, „Effects of Prandial Versus Fasting Glycemia on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: The HEART2D trial,“ *Diabetes Care, Volume 32, Number 3*, pp. 381-386, März 2009.

- [108] Das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), „Versorgungsleitlinien,“ 9 Juli 2014. [Online]. Available: <http://www.leitlinien.de>. [Zugriff am 21 Dezember 2014].
- [109] V. Zylka-Menhorn, „Ärzteblatt (Arterielle Hypertonie: Höhere Flexibilität bei der Therapie, stärkere Einbindung der Patienten),“ 2013. [Online]. Available: <http://www.aerzteblatt.de/archiv/141976/Arterielle-Hypertonie-Hoehere-Flexibilitaet-bei-der-Therapie-staerkere-Einbindung-der-Patienten>. [Zugriff am 25 Februar 2014].
- [110] Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), „DIMDI Medizinwissen (ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen DDD),“ 27 November 2013. [Online]. Available: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/atcddd/>. [Zugriff am 9 Dezember 2013].
- [111] diabetesDE, „Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2010,“ Kirchheim + Co GmbH, Mainz, 2010.
- [112] „Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention,“ 10 Juli 2013. [Online]. Available: <http://www.hochdruckliga.de/bluthochdruck-behandlung-leitlinien.html>. [Zugriff am 25 Februar 2014].
- [113] Awinta, „Awinta. Sicher gewinnt,“ 2013. [Online]. Available: <http://www.awinta.de>. [Zugriff am 15 Januar 2015].
- [114] H. Wätzig, W. Bühler und W. Mehnert, Mathematik und Statistik kompakt, 1. Auflage, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2009.
- [115] Wikipedia-Autoren, „Wikipedia. Die freie Enzyklopädie,“ 31 Januar 2015. [Online]. Available: <http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Boxplot&oldid=138365858>. [Zugriff am 13 Februar 2015].
- [116] H. Hauner, „Diabetesepidemie und Dunkelziffer,“ *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2012*, pp. 8-13, 2012.
- [117] Gesellschaft für Versicherungswissenschaft und -gestaltung e.V., „Diabetes mellitus Typ 2: Erkrankungsrisiko senken, Erkrankte früh erkennen und behandeln,“ 14 Februar 2003. [Online]. Available: <http://gesundheitsziele.de>. [Zugriff am 19 Dezember 2014].
- [118] I. Hinneburg, „Pharmazeutische Zeitung online (Hypoglykämie: Eine unterschätzte Gefahr?), Ausgabe 35,“ 2012. [Online]. Available: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de>. [Zugriff am 25 Februar 2015].
- [119] T. Uebel, J. Barlet, J. Szecsenyi und H.-D. Klimm, „Die Sinsheimer Diabetes-Studie: Eine repräsentative Querschnittsstudie zur Versorgungsqualität von Typ-2-Diabetikern in der Hausarztpraxis,“ *Zeitschrift für Allgemeinmedizin*, pp. 497-502, 2004.
- [120] Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung, „BIB: Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (Demografie),“ [Online]. Available: <http://www.bib-demografie.de/SharedDocs/Glossareintraege/DE/L/lebenserwartung.html>. [Zugriff am 23 Februar 2014].
- [121] Bundeszentrale für politische Bildung, „Bundeszentrale für politische Bildung,“ 31 Mai 2012. [Online]. Available: [http://www.bpb.de/wissen/X39RH6,0,Bev%C3%B6lkerung\\_nach\\_Altersgruppen\\_und\\_Geschlecht.html](http://www.bpb.de/wissen/X39RH6,0,Bev%C3%B6lkerung_nach_Altersgruppen_und_Geschlecht.html). [Zugriff am 23 Februar 2014].

- [122] W. Keuthage, „Diabetes-Prävalenz und geriatrische Versorgung,“ *Diabetes aktuell* 9 (3), pp. 134-135, 2011.
- [123] A. Goto, „Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis,“ 2013. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f4533>. [Zugriff am 30 Juli 2013].
- [124] World Health Organization, „World Health Organization (Definition of an older or elderly person),“ [Online]. Available: <http://www.who.int>. [Zugriff am 5 Dezember 2014].
- [125] ABDA - Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände, „Grundsatzpapier zur Medikationsanalyse und zum Medikationsmanagement - Überblick über die verschiedenen Konzepte zur Medikationsanalyse und zum Medikationsmanagement als apothekerliche Tätigkeit (<http://www.abda.de/uploads/media/Grundsatzpapier.pdf>),“ Berlin, 2014.
- [126] AQUA - Institut für Qualitätförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH, „Verordnungsspiegel Antidiabetika,“ Göttingen, 2012.
- [127] MDK, „Verordnungsreport Baden Württemberg: Analyse der Arznei- und Hilfsmittelverordnungen 2010 zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung in Baden-Württemberg,“ 2012.
- [128] Ärztezeitung, „Ärzte Zeitung,“ 9 April 2014. [Online]. Available: [http://www.aerztezeitung.de/politik\\_gesellschaft/arzneimittelpolitik/article/858565/arzneimarkt-sieben-prozent-umsatzplus-antidiabetika.html](http://www.aerztezeitung.de/politik_gesellschaft/arzneimittelpolitik/article/858565/arzneimarkt-sieben-prozent-umsatzplus-antidiabetika.html). [Zugriff am 12 Dezember 2014].
- [129] J. Huber, „Arzt & Praxis: Zeitschrift für niedergelassene Allgemeinmediziner und Fachärzte (Diabetes-Therapie bei Niereninsuffizienz), Nr.996,“ Juni 2013. [Online]. Available: [http://www.arztundpraxis.at/index.php?id=262&tx\\_ttnews\[tt\\_news\]=3579&cHash=382d550935ae0586092df116aaffaaec](http://www.arztundpraxis.at/index.php?id=262&tx_ttnews[tt_news]=3579&cHash=382d550935ae0586092df116aaffaaec). [Zugriff am 29 Dezember 2014].
- [130] Steinhilber, Schubert-Zsilavec und Roth, Medizinische Chemie: Targets - Arzneistoffe - Chemische Biologie, 2. Auflage, Stuttgart: Deutscher Apothekerverlag (DAV), 2010.
- [131] A. Pfeiffer und H. Klein, „Therapie des Diabetes mellitus Typ 2,“ *Deutsches Ärzteblatt*, pp. 69-82, 31 Januar 2014.
- [132] J. Wernecke, A. Bahrmann und A. Zeyfang, „Individuelle Therapieziele bei betagten Diabetespatienten,“ *Der Diabetologe* 8, pp. 108-112, 2012.
- [133] S. Reisdorf, „Medscape Deutschland (Neue Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes: Kein Konsens zwischen Allgemeinmedizinern und Diabetologen),“ 17 Mai 2013. [Online]. Available: <http://www.medscapemedizin.de>. [Zugriff am 15 Januar 2014].
- [134] H. Berthold, I. Gouni-Berthold, K. Besthorn, M. Böhm und W. Krone, „Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Typ-2-Diabetikern in Deutschland - ein Versorgungsparadox,“ *Deutsches Ärzteblatt Jg.104 Heft 13*, pp. 861-867, 30 März 2007.
- [135] R. Turner, R. Holman, J. Carpenter und S. Paul, *The United Kingdom Prospective Diabetes Study*, Oxford, 1998.
- [136] Deutsches Ärzteblatt, „Deutsches Ärzteblatt (Arzneiverordnungs-Report: Einsparpotenzial von 3,7 Milliarden Euro),“ 12 September 2013. [Online]. Available: <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/55829/Arzneiverordnungs-Report-Einsparpotenzial-von-3-7-Milliarden-Euro>. [Zugriff am 23 März 2014].



- [137] J. Augustin, S. Mangiapane und W. Kern, „Versorgungsatlas (Antibiotika-Verordnungen im Jahr 2010 im regionalen Vergleich),“ 26 September 2012. [Online]. Available: <http://www.versorgungsatlas.de>. [Zugriff am 23 Juli 2014].
- [138] M. Anditsch, „Sicherheitsprofil oraler Antidiabetika und NSAR,“ [www.vaaoe.at](http://www.vaaoe.at), Wien, 2004.
- [139] C. Hohmann-Jeddi, „Pharmazeutische Zeitung online (Interaktionen: Probleme bei Antidiabetika),“ 2014. [Online]. Available: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de>. [Zugriff am 27 Mai 2014].
- [140] KV Nordrhein, „KV Nordrhein, Anlage E zur Richtgrößenvereinbarung 2014,“ 2014. [Online]. Available: <http://www.kvno.de>. [Zugriff am 20 Januar 2015].
- [141] C. Weber, K. Neeser, B. Schneider und V. Lodwig, „Self-Measurement of Blood Glucose in Patients with Type 2 Diabetes: A Health Economic Assessment,“ *Journal of Diabetes Science and Technology* 1 (5), pp. 676-684, September 2007.
- [142] Wikipedia Autoren, „Wikipedia. Die freie Enzyklopädie (Seitentitel: Kofidenzintervall),“ 19 Januar 2015. [Online]. Available: <http://www.wikipedia.org>. [Zugriff am 15 März 2015].
- [143] W. Polonsky, L. Fisher, C. Schikman, D. Hinnen, C. Parkin, Z. Jelsovsky, B. Petersen, M. Schweitzer und R. Wagner, „Structured Self-Monitoring of Blood Glucose Significantly Reduces A1C Levels in Poorly Controlled, Noninsulin-Treated Type 2 Diabetes,“ *Diabetes Care*, Vol.34, pp. 262-267, Februar 2011.
- [144] C. Brettschneider, D. Lühmann und H. Raspe, „Der Stellenwert von Patient Reported Outcomes (PRO) im Kontext von Health Technology Assessment (HTA),“ *Schriftenreihe Health Technology Assessment*, 1. Auflage, Bd. 109, herausgegeben von Bundesministerium für Gesundheit und DIMDI, 2011.
- [145] World Health Organization, „World Health Organization (Obesity and Overweight), Fact sheet No. 311, Updated January 2015,“ 2015. [Online]. Available: [www.who.int](http://www.who.int). [Zugriff am 27 Januar 2015].
- [146] M. Bullinger und J. Hasford, „Evaluating QoL measures for German clinical trials,“ *Controlled Clinical Trials* 12, pp. 914-1055, 1991.
- [147] F. Turnbull und C. Abraira, „Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes,“ *Diabetologia* 52, pp. 2288-2298, 2009.
- [148] H. Hauner, „Kosten und Anzahl der Typ-2-Diabetes-Fälle in Deutschland,“ *Der Diabetologe [Suppl. 1]*, pp. 38-43, Oktober 2006.
- [149] I. Köster, L. von Ferber, P. Ihle, I. Schubert und H. Hauner, „The cost burden of diabetes mellitus: the evidence from Germany - the CoDiM Study,“ *Diabetologia* 49, pp. 1.498-1.504, 11 Mai 2006.
- [150] K. West, L. Erdreich und J. Stober, „A detailed study of risk factors for retinopathy and nephropathy in diabetes,“ *Diabetes* 29, pp. 501-508, 1980.
- [151] Diabetes Deutschland, „Diabetes Deutschland: Diabetes - Themen und Fakten (Zahlen aus Deutschland),“ [Online]. Available: [www.diabetes-deutschland.de](http://www.diabetes-deutschland.de). [Zugriff am 6 März 2015].
- [152] T. Huster, P. Ott, C. Köhler und M. Hanefeld, „Vergleich der Versorgung von geriatrischen Diabetikern in Pflegeheimen mit geriatrischen Diabetikern, die im häuslichen Wohnumfeld leben in einer ländlichen Region Sachsens,“ *Diabetologie und Stoffwechsel* 3 - A342 (DOI: 10.1055/s-2008-1076489), 2008.

- [153] W. Rathmann, B. Haastert und A. Icks, „Prevalence of the metabolic syndrome in the elderly population according to IDF, WHO and NCEP definitions and associations with C-reactive protein: the KORA Survey 2000,“ *Diabetes Care* 29, p. 46, 2006.
- [154] L. Coll-Planas, A. Bergmann und P. Schwarz, „Vergleich der Versorgungsqualität älterer Diabetiker durch ambulante Pflegedienste im häuslichen Bereich mit der im stationären Bereich in Pflegeheimen in Dresden,“ *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 101, pp. 623-629, 2007.
- [155] A. Mende, „Medikations-Check: Eine Analyse ist kein Management,“ *Pharmazeutische Zeitung (PZ)*, Ausgabe 29, p. 12, 17 Juli 2014.
- [156] D. Uhl, „Grundsteinlegung: ABDA definiert Medikationsanalyse und Medikationsmanagement,“ *Deutsche Apotheker Zeitung (DAZ)*, Ausgabe 29, pp. 20-25, 17 Juli 2014.
- [157] P. Gaede, P. Vedel, N. Larsen, G. Jensen, H.-H. Parving und O. Pedersen, „Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes (STENO-2-Study),“ *The New England Journal of Medicine*, Vol.348, No.5, pp. 383-393, 30 Januar 2003.
- [158] A. Liebl, A. Neiß, A. Spannheimer, U. Reitberger, T. Wagner und A. Görtz, „Kosten des Typ-2-Diabetes in Deutschland. Ergebnisse der CODE-2-Studie,“ *Dtsch. Med. Wschr.* 126, pp. 585-589, 2001.
- [159] Pharma-Zeitung, „Pharma-Zeitung.de (Sammelanalyse: Weniger gravierende kardiovaskuläre Ereignisse bei Typ-2-Diabetespatienten, die anstelle eines Sulfonylharnstoffs mit JANUVIA® (Sitagliptin) von MSD behandelt wurden),“ 6 Dezember 2011. [Online]. Available: <http://www.pharma-zeitung.de/sammelanalyse-weniger-gravierende-kardiovaskulare-.3693.php>. [Zugriff am 28 Januar 2015].
- [160] AOK Gesundheitspartner, „AOK-Gesundheitspartner.de (Gutachten Über-, Unter- und Fehlversorgung),“ 2011. [Online]. Available: [http://www.aok-gesundheitspartner.de/plus/dmp/allgemein/ausgangssituation/index\\_08565.html](http://www.aok-gesundheitspartner.de/plus/dmp/allgemein/ausgangssituation/index_08565.html). [Zugriff am 11 August 2014].
- [161] E. Siegel, „Nationaler Diabetesplan: Der laute Ruf verhallt...,“ *Deutsches Ärzteblatt* 110 (46), pp. 20-22, 15 November 2013.
- [162] E. Neugebauer, „Patientenregister - eine Vorbedingung für die Forschung? (Workshop Forschung der Nationalen Konferenz für seltene Erkrankungen),“ Berlin, 2010.
- [163] M. Hammer, M. Lammert, S. Mejias, W. Kern und B. Frier, „Costs of managing severe hypoglycaemia in three European countries,“ *Journal of Medical Economics* 12 (4), pp. 281-290, 2009.

## 12. Anhänge

### 12.1. Fragebogen für Typ-2-Diabetiker

#### Fragebogen für Typ-2-Diabetiker

##### 1. Patientenangaben

Name: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Vorname: \_\_\_\_\_

Alter: \_\_\_\_\_

Straße: \_\_\_\_\_

PLZ, Ort: \_\_\_\_\_

Telefon: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Verheiratet: ja ☐ nein ☐ Verwitwet: ☐

##### 2. Angaben zum behandelnden Arzt

###### Hausarzt

Name: \_\_\_\_\_

Straße: \_\_\_\_\_

PLZ, Ort: \_\_\_\_\_

Telefon: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Ich bin (aufgrund meines Diabetes mellitus) in Behandlung seit: \_\_\_\_\_

Häufigkeit der Arztbesuche: \_\_\_\_\_

###### Facharzt/ Diabetologe

Name: \_\_\_\_\_

Straße: \_\_\_\_\_

PLZ, Ort: \_\_\_\_\_

Telefon: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Ich bin aufgrund meines Diabetes mellitus in Behandlung seit: \_\_\_\_\_

Mein Hausarzt hat mich überwiesen: ja ☐ nein ☐

Häufigkeit der Arztbesuche: \_\_\_\_\_

##### 3. Angaben zur Apotheke

Name: \_\_\_\_\_

Straße: \_\_\_\_\_

PLZ, Ort: \_\_\_\_\_

Telefon: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Betreunde(r) Apotheker(in)/ Ansprechpartner(in): \_\_\_\_\_

#### 4. Basisgesundheitsdaten

##### 4.1. Diabetestyp

- Die Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 ist diagnostiziert seit:

\_\_\_\_\_ (Jahren)

##### 4.2. DMP/ Schulung

- Ich nehme an einem DMP Diabetes mellitus Typ 2 (Disease Management Programm) teil:  
ja ☐ nein ☐
- Ich nehme an weiteren DMPs aufgrund zusätzlicher chronischer Erkrankungen teil:  
ja ☐ nein ☐
- Ich habe bereits an einer DMP Schulung teilgenommen, die  
vom Hausarzt ja ☐ nein ☐  
vom Diabetologen ja ☐ nein ☐ organisiert war.
- Ich habe an sonstigen Schulungen teilgenommen: \_\_\_\_\_

##### 4.3. Vitalwerte

- Mein zuletzt gemessener HbA<sub>1c</sub>- Wert: \_\_\_\_\_ %  
Bestimmt am: \_\_\_\_\_
- Gewicht: \_\_\_\_\_ kg Größe: \_\_\_\_\_ m BMI: \_\_\_\_\_ kg/ m<sup>2</sup>
- Zuletzt gemessener Blutdruck: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_ mm Hg
- Zuletzt gemessene Nüchtern-glucose: \_\_\_\_\_ mg/dl
- Zuletzt gemessenes Gesamtcholesterin/ HDL/ LDL:  
\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_ mg/dl

Werte zuletzt vom Hausarzt bestimmt: ja ☐ nein ☐

Werte zuletzt vom Diabetologen bestimmt: ja ☐ nein ☐

- Blutzuckerselbstmessung: ja ☐ nein ☐

Wenn ja, wie oft: \_\_\_\_\_ pro Tag

\_\_\_\_\_ pro Woche

Ich messe mit folgendem Gerät: \_\_\_\_\_

- Raucher: ja ☐ nein ☐
- Weitere diagnostizierte Erkrankungen: \_\_\_\_\_

#### 4.4. Angaben zur Medikation

- Ich spritze Insulin: ja ☐ nein ☐
- Ich spritze Insulin und nehme zusätzlich orale Antidiabetika ein: ja ☐ nein ☐
- Ich nehme ausschließlich orale Antidiabetika ein: ja ☐ nein ☐
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- Ich werde mit weiteren Antidiabetika behandelt: \_\_\_\_\_
- Ich nehme zusätzlich noch andere Medikamente ein: ja ☐ nein ☐
- Bekannte Arzneimittelunverträglichkeiten: ja ☐ nein ☐
- Wenn ja, welche: \_\_\_\_\_

#### Spritzen von Insulin

- Art & Name des verwendeten Insulins/ der verwendeten Insuline:  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_
- Wann wird i.d.R. welches Insulin gespritzt und wie viele Einheiten:  
 Morgens: \_\_\_\_\_; \_\_\_\_\_ I.E.  
 Mittags: \_\_\_\_\_; \_\_\_\_\_ I.E.  
 Abends: \_\_\_\_\_; \_\_\_\_\_ I.E.

#### 5. Ereignisse

- Krankenhausaufenthalt(e): ja ☐ nein ☐  
 Zeitpunkt: \_\_\_\_\_  
 Grund des Aufenthalts: \_\_\_\_\_  
  
 Krankenhausaufenthalt aufgrund des Diabetes mellitus: ja ☐ nein ☐  
 Zeitpunkt: \_\_\_\_\_  
 Ursache: \_\_\_\_\_
- Ich habe häufiger bzw. regelmäßig Blutzuckerentgleisungen  
 (Hypo-/ Hyperglykämien): ja ☐ nein ☐

- Ich habe eine chronische Wunde: ja ☐ nein ☐

Seit: \_\_\_\_\_

- Ich habe andere diabetische Ereignisse bzw. ich leide unter Spätfolgen des Diabetes mellitus:

ja ☐ nein ☐

Wenn ja, welche: \_\_\_\_\_

#### 6. QoL/ Fragen zur Lebensqualität

- Kommen Sie gut mit der Erkrankung Diabetes mellitus zurecht?

ja ☐ nein ☐

- Kommen Sie mit Ihrer Medikation gut zurecht?

Ja ☐ nein ☐

Wünsche/ Anregungen: \_\_\_\_\_

- Sind Sie im Laufe der Therapie auf ein anderes Antidiabetikum (auch Insulin) umgestellt worden?

Ja ☐ nein ☐

- Bewerten Sie Ihre Alltagssituation hinsichtlich des Diabetes mit einer Schulnote (1-6)

\_\_\_\_\_

## 12.2. Expertenbefragung

### Fragen zur Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern

1. Ist die aktuelle Versorgungssituation von Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 Ihrer Meinung nach gut oder schlecht?
  - Was ist gut/ was ist schlecht?
  - Was ist das Hauptproblem?
  - Gibt es Verbesserungsvorschläge?
  - Sind Ihrer Meinung nach die in der St. Vincent Deklaration von 1989 formulierten Ziele zur Verbesserung der Versorgungssituation hinsichtlich des Diabetes mellitus erreicht bzw. die richtigen Maßnahmen getroffen worden?
2. Kann man Typ-2-Diabetiker in Gruppen einteilen? Wenn ja, in welche?
3. Welche Parameter können herangezogen werden, um die Versorgungsrealität zu analysieren?
  - Welchen Stellenwert hat der HbA1c-Wert tatsächlich?
  - BMI? (Look AHEAD Studie!)
  - RR?
  - Häufiges Auftreten von Hypoglykämien?
4. Was halten Sie von den Therapieoptionen der Nationalen Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes? Ist die NVL eine Stütze/ Hilfestellung bei der Therapiewahl?
5. Sind Ihrer Meinung nach mit neueren oralen/ auch subkutan zu injizierenden (Inkretinbasierten) Antidiabetika bessere Outcomes zu erzielen als mit „veralteten“ OADs (Sulfonylharnstoffe & Co)? (Spagat zwischen Evidenz, Wirtschaftlichkeit, NVL)
6. Welches Ausmaß haben Hypoglykämien auf Folgeschäden tatsächlich?

### 13. Eidesstattliche Erklärung

#### ERKLÄRUNG

Ich versichere, dass ich meine Dissertation

**„Die Auswirkungen eines vom Apotheker durchgeführten Medikationsassessments und der anschließenden Einleitung daraus resultierender Maßnahmen auf die Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern“**

selbständig ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und mich dabei keiner anderen als der von mir ausdrücklich bezeichneten Quellen bedient habe. Alle vollständig oder sinngemäß übernommenen Zitate als solche gekennzeichnet.

Die Dissertation wurde in der jetzigen oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen Hochschule eingereicht und hat noch keinen sonstigen Prüfungszwecken gedient.

Marburg, den.....

.....  
(Unterschrift mit Vor- und Zuname)



## **14. Lebenslauf**

Die Seiten 277-280 enthalten persönliche Daten. Sie sind deshalb nicht Bestandteil der Online-Veröffentlichung.



## **15. Danksagung**

